



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**A INFLUÊNCIA DOS ÁCIDOS GORDOS ÔMEGA-3 NAS  
DOENÇAS REUMÁTICAS**

Trabalho submetido por  
**Djenayna Patrícia da Silva Moraes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**dezembro de 2020**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**A INFLUÊNCIA DOS ÁCIDOS GORDOS ÔMEGA-3 NAS  
DOENÇAS REUMÁTICAS**

Trabalho submetido por  
**Djenayna Patrícia da Silva Morais**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Paula Manuela de Castro Cardoso Pereira**

**dezembro de 2020**



## Agradecimentos

Um especial agradecimento à minha mãe Maria, que sempre acreditou em mim e ensinou-me a não desistir dos meus sonhos. Serás sempre a minha grande inspiração!

Aos meus pais, Ana Paula e Egas, por toda a força e apoio incansável durante esta grande etapa da minha vida. Obrigada por acreditarem nas minhas capacidades. Sem vocês seria impossível!

À minha irmã Kendra, que esteve sempre do meu lado a apoiar-me incondicionalmente. Obrigada pequenita, pela constante motivação, carinho e alegria.

À minha orientadora, Prof. Doutora Paula Pereira, um enorme agradecimento, por todo o apoio e disponibilidade durante a elaboração desta dissertação.

Às minhas amigas e companheiras desde sempre, Jéssica e Diana, por toda cumplicidade e aventuras vividas ao longo dos anos. Estarão sempre no meu coração.

Ao melhor que a faculdade me proporcionou, as minhas queridas amigas e parceiras de todas as horas. Rute, Catarina e Beatriz, obrigada por todos os momentos que passámos juntas. Espero que a nossa amizade e cumplicidade dure longos anos!

Ao meu primo Alexandre, por ser um exemplo de força e coragem. Ensinaste-me que mesmo durante os piores momentos da vida haverá sempre forma de suportar a dor e dar a volta por cima. Obrigada Xande!

Aos meus familiares. Tios, primos e sobrinhos, obrigada por todo o apoio!

Ao Instituto Universitário Egas Moniz e a todos colegas e docentes que fizeram parte do meu percurso académico. Estes foram os melhores 5 anos da minha vida!



## **Resumo**

Os ácidos gordos ómega-3, nomeadamente o ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico, encontram-se maioritariamente no pescado e possuem propriedades anti-inflamatórias reconhecidas, sendo precursores da síntese de eicosanóides, como as prostaglandinas, os leucotrienos e os tromboxanos, e de outros mediadores anti-inflamatórios, como as resolvinas, protetinas e maresinas. Devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, estes ácidos podem ser benéficos no tratamento sintomatológico de doenças inflamatórias como as doenças reumáticas. Esta hipótese levaria a uma diminuição da utilização de medicamentos anti-inflamatórios por parte dos doentes e, consequentemente, dos seus efeitos adversos.

O objetivo desta dissertação foi perceber de que forma os ácidos gordos ómega-3 podem exercer um papel importante na terapêutica das doenças reumáticas, evidenciando as patologias mais propensas à sua utilização. Para tal, foi efetuada uma revisão bibliográfica através de diversas bases de dados científicas, como o Pubmed, o ScienceDirect, a Cochrane Library e o Google Académico.

Ao longo dos últimos anos foram realizados diversos estudos sobre os efeitos dos ácidos gordos ómega-3 nas doenças reumáticas, principalmente na artrite reumatóide. Muitos estudos demonstraram que a suplementação rica em ácidos gordos ómega-3 é benéfica como terapêutica adjuvante da artrite reumatóide, provocando uma diminuição dos principais sintomas da doença, como a dor, a inflamação nas articulações e a rigidez matinal e, consequentemente, uma redução da utilização de fármacos como anti-inflamatórios não esteróides. Adicionalmente, foram demonstrados efeitos positivos da suplementação de ácidos gordos ómega-3 na osteoartrose, na artrite idiopática juvenil, no lúpus eritematoso sistémico e na espondilite anquilosante, sendo os efeitos mais comuns a redução de marcadores inflamatórios e a diminuição da atividade da doença.

**Palavras-chave:** ácidos gordos ómega-3; ácido eicosapentaenóico; ácido docosahexaenóico; doenças reumáticas





## **Abstract**

Omega-3 fatty acids, like eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, are found mainly in fish products and have anti-inflammatory properties. These acids are precursors to the synthesis of eicosanoids, such as prostaglandins, leukotrienes and thromboxanes, and others anti-inflammatory mediators, like resolvins, protectins and maresins. Due to their anti-inflammatory effects, these fatty acids can be beneficial in the symptomatic treatment of inflammatory diseases such as rheumatic disorders. This hypothesis could decrease the anti-inflammatory drugs use, by patients and, consequently, their adverse effects.

The goal of this work was to better understand how omega-3 fatty acids can play an important role in the treatment of rheumatic diseases, highlighting the disorders that would most likely benefit. A bibliographic review was carried using several scientific databases, such as Pubmed, ScienceDirect, Cochrane Library and Google Scholar.

Over the past few years, several studies have studied the omega-3 fatty acids effects in rheumatic diseases, mainly in rheumatoid arthritis. The studies have shown that a rich supplementation of this fatty acids is beneficial as complement to the rheumatoid arthritis's therapy. The omega-3 fatty acids can reduce several symptoms of the disease, like pain, joint inflammation and morning stiffness. As consequence, the use of drugs like non-steroidal anti-inflammatories would be less. Additionally, positive effects of omega-3 supplementation have been demonstrated on osteoarthritis, juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis, with the most common effects being the reduction of inflammatory markers and decreased disease activity.

**Keywords:** omega-3 fatty acids; eicosapentaenoic acid; docosahexaenoic acid; rheumatic diseases



## **Índice geral**

|  |    |
|--|----|
| Resumo.....  | 1  |
| Abstract.....  | 3  |
| Índice de figuras.....   | 7  |
| Índice de tabelas.....   | 9  |
| Lista de abreviaturas.....   | 11 |
| 1. Introdução.....   | 15 |
| 2. Os ácidos gordos.....   | 17 |
| 3. Ácidos gordos ómega-3.....  | 19 |
| 3.1. Metabolismo.....  | 19 |
| 3.2. Fontes.....   | 21 |
| 3.2.1. Óleos de peixe.....   | 22 |
| 3.3. Síntese de eicosanóides.....  | 22 |
| 3.3.1. Rácio AG $\omega$ -6/AG $\omega$ -3.....                              | 24 |
| 3.4. Síntese de resolvinas, protectinas e maresinas.....                     | 25 |
| 3.5. Alterações na expressão de genes inflamatórios.....                     | 26 |
| 3.6. Benefícios na saúde.....  | 27 |
| 4. Doenças Reumáticas.....   | 29 |
| 4.1. Principais características.....   | 31 |
| 4.1.1. Estrutura das articulações.....                                       | 31 |
| 4.1.2. Inflamação.....   | 32 |
| 4.1.2.1. Citocinas envolvidas na remodelação óssea.....                      | 33 |
| 5. Artrite Reumatóide.....   | 35 |
| 5.1. Epidemiologia.....  | 36 |
| 5.2. Características e Sintomas.....   | 36 |
| 5.2.1. Fatores Reumatóides e Anticorpo Anti Péptido Citrulinado Cíclico..... | 37 |
| 5.3. Critérios de classificação.....   | 38 |
| 5.4. Terapêutica.....  | 39 |
| 5.5. Influência dos AG $\omega$ -3 na Artrite Reumatóide.....                | 40 |
| 5.6. Evidência científica.....   | 41 |
| 5.7. Dose de AG $\omega$ -3.....   | 44 |

|  |    |
|--|----|
| 6. Artrite Idiopática Juvenil.....   | 47 |
| 6.1. Características e Sintomas.....   | 47 |
| 6.2. Critérios de Classificação.....   | 48 |
| 6.3. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity</i> em 27 articulações (JADAS-27)..... | 48 |
| 6.4. Terapêutica.....  | 48 |
| 6.5. Influência dos AG $\omega$ -3 na Artrite Idiopática Juvenil.....              | 50 |
| 7. Osteoartrose.....   | 53 |
| 7.1. Características.....  | 53 |
| 7.2. <i>Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index</i> (WOMAC)....  | 54 |
| 7.3. Terapêutica.....  | 55 |
| 7.4. Influência dos AG $\omega$ -3 na Osteoartrose.....                            | 55 |
| 8. Espondilite Anquilosante.....   | 57 |
| 8.1. Características.....  | 57 |
| 8.2. Terapêutica.....  | 57 |
| 8.3. <i>Bath Ankylosing Disease Activity Index</i> (BASDAI).....                   | 58 |
| 8.4. Influência dos AG $\omega$ -3 na Espondilite Anquilosante.....                | 58 |
| 9. Lúpus Eritematoso Sistémico.....  | 59 |
| 9.1. Características.....  | 60 |
| 9.2. Terapêutica.....  | 60 |
| 9.3. Influência dos AG $\omega$ -3 no Lúpus Eritematoso Sistémico.....             | 60 |
| 10. Conclusão.....   | 63 |
| 11. Bibliografia.....  | 65 |

## **Índice de figuras**

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Estrutura do ácido alfa-linolénico, do ácido eicosapentaenóico e do ácido docosahexaenóico.....   | 19 |
| <b>Figura 2.</b> Metabolismo do ácido eicosapentaenóico e do ácido docosahexaenóico.....   | 20 |
| <b>Figura 3.</b> Síntese de eicosanóides derivados do ácido araquidónico e do ácido eicosapentaenóico.....   | 23 |
| <b>Figura 4.</b> Síntese de resolvinas, protectinas e maresinas.....   | 25 |
| <b>Figura 5.</b> Patogénese da Artrite Reumatóide.....   | 35 |
| <b>Figura 6.</b> Percentagem de melhoria ou redução do TNF- $\alpha$ , IL-1, JADAS-27 e CHAQ após 12 semanas de suplementação com AG $\omega$ -3 em doentes com AIJ..... | 51 |
| <b>Figura 7.</b> Patogénese da Osteoartrose.....   | 53 |
| <b>Figura 8.</b> Média da utilização de analgésicos por semana do grupo a tomar Phytalgic® e do grupo placebo.....   | 56 |
| <b>Figura 9.</b> Patogénese do Lúpus Eritematoso Sistémico.....  | 59 |



## Índice de tabelas

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> Peixes ricos em ácidos gordos ómega-3.....   | 21 |
| <b>Tabela 2.</b> Efeitos dos eicosanóides derivados dos ácidos gordos polinsaturados no organismo.....  | 24 |
| <b>Tabela 3.</b> Resumo dos efeitos das resolvinas, protectinas e maresinas no organismo.....   | 26 |
| <b>Tabela 4.</b> Doenças inflamatórias crónicas suscetíveis de tratamento com suplementação de AG $\omega$ -3.....  | 27 |
| <b>Tabela 5.</b> Prevalência das doenças reumáticas e musculoesqueléticas em Portugal.....  | 30 |
| <b>Tabela 6.</b> Principais características articulares e extra articulares da artrite reumatóide..   | 37 |
| <b>Tabela 7.</b> Critérios de classificação da artrite reumatóide do <i>American College of Rheumatology</i> e da <i>European League Against Rheumatism</i> ..... | 38 |
| <b>Tabela 8.</b> Exemplos de fármacos utilizados na Artrite Reumatóide.....   | 40 |
| <b>Tabela 9.</b> A influência dos óleos de peixe em alguns fármacos utilizados na artrite reumatóide.....   | 41 |
| <b>Tabela 10.</b> Impacto da suplementação de ácidos gordos ómega-3 na artrite reumatóide.....  | 42 |
| <b>Tabela 11.</b> Comparação entre os resultados do grupo com suplementação de AG $\omega$ -3 e do grupo placebo.....   | 43 |
| <b>Tabela 12.</b> Características e sintomas da Artrite Idiopática Juvenil.....   | 48 |
| <b>Tabela 13.</b> Fármacos utilizados na terapêutica da Artrite Idiopática Juvenil.....   | 50 |
| <b>Tabela 14.</b> Principais características da osteoartrose.....   | 54 |
| <b>Tabela 15.</b> Atividades presentes no questionário WOMAC.....   | 54 |
| <b>Tabela 16.</b> Score WOMAC após 3 meses de suplementação com Phytalgic®.....   | 56 |
| <b>Tabela 17.</b> Fármacos utilizados no tratamento da Espondilite Anquilosante.....  | 58 |





## Lista de abreviaturas

**ACPA** – Anticorpo anti péptido citrulinado cíclico, do inglês, *Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody*

**AG $\omega$ -3** – Ácidos gordos ómega-3

**AG $\omega$ -6** – Ácidos gordos ómega-6

**AIJ** – Artrite idiopática juvenil

**AINEs** – Anti-inflamatórios não esteróides

**ALA** – Ácido alfa-linolénico, do inglês, *alpha-Linolenic acid*

**AR** – Artrite Reumatóide

**BASDAI** – Do inglês, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

**BILAG** – Do inglês, *British Isles Lupus Assessment Group*

**CH<sub>3</sub>** – Grupo metilo

**CHAQ** – Do inglês, *Childhood Health Assessment Questionnaire*

**COOH** – Ácido carboxílico

**COX** – Cicloxigenase

**CYP<sub>450</sub>** – Citocromo P450, do inglês, *Cytochrome P450*

**DHA** – Ácido docosahexaenóico, do inglês, *Docosahexaenoic acid*

**DMARDs** – Fármacos modificadores da evolução da doença reumática, do inglês, *Disease-modifying antirheumatic drugs*

**DPA** – Ácido docosapentaenóico, do inglês, *Docosapentaenoic acid*

**EA** – Espondilite Anquilosante

**EPA** – Ácido eicosapentaenóico, do inglês, *Eicosapentaenoic acid*

**ETA** – Ácido eicosatetraenóico, do inglês, *Eicosatetraenoic acid*

**FR** – Fatores reumatóides

**IL-1** – Interleucina 1

**JADAS-27** – Do inglês, *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*

**LDL** – Lipoproteínas de baixa densidade, do inglês, *low density lipoprotein*

**LES** – Lúpus eritematoso sistémico

**LOX** – Lipoxigenase

**LT<sub>4</sub>** – Leucotrieno de série 4

**LT<sub>5</sub>** – Leucotrieno de série 5

**MaR<sub>1</sub>** – Maresina R1

**NF<sub>κ</sub>B** – Do inglês, *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

**OA** – Osteoartrose

**OPG** – Osteoprotegerina

**PCR** – Proteína C-reativa

**PD<sub>1</sub>** – Protectina D1

**PG<sub>2</sub>** – Prostaglandina de série 2

**PG<sub>3</sub>** – Prostaglandina de série 3

**PLR** – Do inglês, *Platelet-Lymphocyte Ratio*

**PPARs** – Do inglês, *Peroxisome proliferator-activated receptors*

**RANKL** – Do inglês, *Receptor activator of nuclear factor Kappa-B ligand*

**RvD** – Resolvinas de série D

**RvE** – Resolvinas de série E

**SDA** – Ácido estearidónico, do inglês, *Stearidonic acid*

**SLAM-R** – Do inglês, *Systemic Lupus Activity Measure-Revised*

**THA** – Ácido tetracosahexaenóico, do inglês, *tetracosahexaenoic acid*

**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$ , do inglês, *Tumor necrosis factor  $\alpha$*

**TPA** – Ácido tetracosapentaenóico, do inglês, *Tetracosapentaenoic acid*

**TX<sub>2</sub>** – Tromboxano de série 2

**TX<sub>3</sub>** – Tromboxano de série 3

**VS** – Velocidade de sedimentação eritrocitária

**WOMAC** – *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*



## **1. Introdução**

Os ácidos gordos ómega-3 estão presentes nos fosfolípidos das membranas celulares, sendo essenciais para o ser humano (Gesto, 2014). Estes ácidos só podem ser obtidos através da dieta, estando presentes em grande quantidade no pescado (Gesto, 2014; Yaqoob, 2009). Dentro dos ácidos gordos ómega-3, o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA) têm propriedades anti-inflamatórias reconhecidas, sendo precursores da síntese de eicosanóides, nomeadamente prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos, e de outros mediadores lipídicos, tal como resolvinas, protetinas e maresinas. (Gesto, 2014; Lorente-Cebrián et al., 2015; Singer, 2011).

As doenças reumáticas são doenças que afetam o sistema musculoesquelético (Queiroz, 2006). Estas doenças têm um grande impacto na vida do doente, comprometendo as suas capacidades físicas e motoras (Queiroz, 2006). Grande parte das doenças reumáticas têm origem inflamatória, mas algumas podem ter origem metabólica, degenerativa, infecciosa ou sistémica; podendo ser agudas, recorrentes ou crónicas (Queiroz, 2006).

Devido ao facto de produzirem efeitos anti-inflamatórios no organismo, os ácidos gordos ómega-3 podem ser benéficos no tratamento da sintomatologia de doenças reumáticas, principalmente das que têm origem inflamatória, como a artrite reumatóide e a osteoartrose, contribuindo para a diminuição da utilização de medicamentos anti-inflamatórios e, conseqüentemente, dos seus efeitos adversos, que muitas vezes provocam grande desconforto para o doente (Lorente-Cebrián et al., 2015; Pinheiro, 2015).

O objetivo desta dissertação é perceber de que forma os ácidos gordos ómega-3 podem exercer um efeito positivo na terapêutica e/ou prevenção das doenças reumáticas, evidenciando os seus mecanismos e as patologias reumáticas mais propensas à sua utilização. Para tal, foi efetuada uma revisão bibliográfica através de diversas bases de dados como o Pubmed, o ScienceDirect, a Cochrane Library e o Google Académico.



## **2. Os ácidos gordos**

Os ácidos gordos são unidades fundamentais da maioria dos lípidos (Ferreira, Soares, & Costa, 2013). Os lípidos têm diversas funções e desempenham um papel fundamental para o funcionamento do organismo, sendo componentes essenciais de células e tecidos, recetores e reguladores de reações químicas, e isolantes térmicos. Têm ainda um papel nutritivo importante, sendo fonte de energia, produtos de reserva e veículo a outros nutrientes (Ferreira et al., 2013).

Os ácidos gordos são formados por cadeias de hidrocarbonetos, com um grupo carboxílico (COOH) numa extremidade e um grupo metilo (CH<sub>3</sub>) noutra (Yaqoob, 2009). Estes compostos podem dividir-se em ácidos gordos saturados e ácidos gordos insaturados. Os ácidos gordos saturados são constituídos apenas por ligações simples, enquanto que os ácidos gordos insaturados têm na sua constituição uma ou mais ligações duplas (Yates, Calder, & Ed Rainger, 2014).

Os ácidos gordos saturados em excesso são prejudiciais para a saúde. O elevado consumo destes ácidos, como o ácido palmítico, está associado ao aumento do colesterol das LDL e do colesterol total no sangue, que consequentemente aumenta o risco de aterosclerose e de doenças cardiovasculares. Os ácidos gordos saturados podem ser encontrados em grandes concentrações em vários alimentos de origem animal, como a manteiga e o queijo, e em vários alimentos de origem vegetal, nomeadamente o óleo de palma e o óleo de coco.

Contrariamente aos ácidos gordos saturados, os ácidos gordos insaturados são benéficos para o organismo. Estes ácidos dividem-se em dois grupos; os ácidos gordos monoinsaturados e os ácidos gordos polinsaturados. Os ácidos gordos monoinsaturados possuem apenas uma ligação dupla, como se pode verificar no caso dos ácidos gordos ómega-9. Estes ácidos diminuem o colesterol das LDL e podem ser encontrados em diversos alimentos, como o abacate e o azeite (Yates et al., 2014). Os ácidos gordos polinsaturados apresentam duas ou mais ligações duplas na cadeia, como é o caso dos ácidos gordos ómega-3 e ácidos gordos ómega-6 (Yates et al., 2014). Estes compostos são componentes chave dos fosfolípidos nas membranas, estão envolvidos na regulação do metabolismo do colesterol e são precursores de muitos intermediários metabólicos como as prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos (Singer, 2011). Os ácidos gordos ómega-6 encontram-se em óleos vegetais de milho, de soja e de girassol. Por outro lado,

os ácidos gordos ômega-3 (AG $\omega$ -3) encontram-se maioritariamente no pescado, nos frutos secos como as nozes, e nas sementes como a linhaça e a soja (Gesto, 2014).

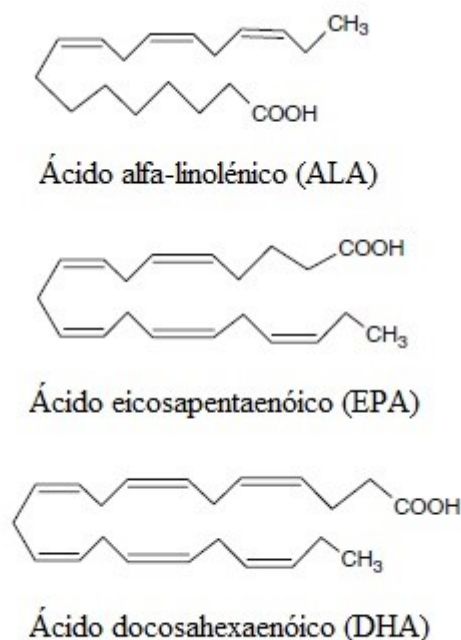
A nomenclatura dos ácidos gordos depende do número de átomos de carbono na sua cadeia, da quantidade de ligações duplas, e da posição da primeira ligação dupla em relação ao carbono do grupo metilo, conhecido como carbono “n” ou “ômega ( $\omega$ )” (Yaqoob, 2009; Yates et al., 2014). A título de exemplo, o ácido eicosapentaenóico (EPA) é um ácido gordo que pode ser representado por C20:5,  $\omega$ -3; indicando assim que a sua cadeia tem 20 átomos de carbono, 5 ligações duplas com a primeira ligação dupla no 3º carbono contando do carbono ômega.

Muitos ácidos gordos podem ser sintetizados pelo organismo através da lipogénese, no entanto, existem várias exceções, como é o caso dos AG $\omega$ 3. Em virtude da inexistência de enzimas dessaturases, que sintetizam as ligações duplas, os AG $\omega$ 3 são incapazes de ser produzidos pelo organismo e, por essa razão, devem ser obtidos através da dieta (Ferreira et al., 2013).



### 3. Ácidos gordos ômega-3

Os ácidos gordos ômega-3 (AG $\omega$ -3) são ácidos gordos polinsaturados que apresentam a primeira ligação dupla no 3º carbono contando a partir do grupo metilo. Dentro dos AG $\omega$ -3, os que têm um papel relevante no organismo são; o ácido alfa-linolénico (ALA, C18:3,  $\omega$ -3), o ácido eicosapentaenóico (EPA, C20:5,  $\omega$ -3) e o ácido docosahexaenóico (DHA, C22:6  $\omega$ -3). O ALA é o AG $\omega$ -3 mais simples, tendo apenas 18 átomos de carbono na sua cadeia. O EPA e o DHA são AG $\omega$ -3 de cadeia longa, tendo 18 e 22 átomos de carbono respetivamente. A figura seguinte representa a estrutura dos três AG $\omega$ -3 principais.

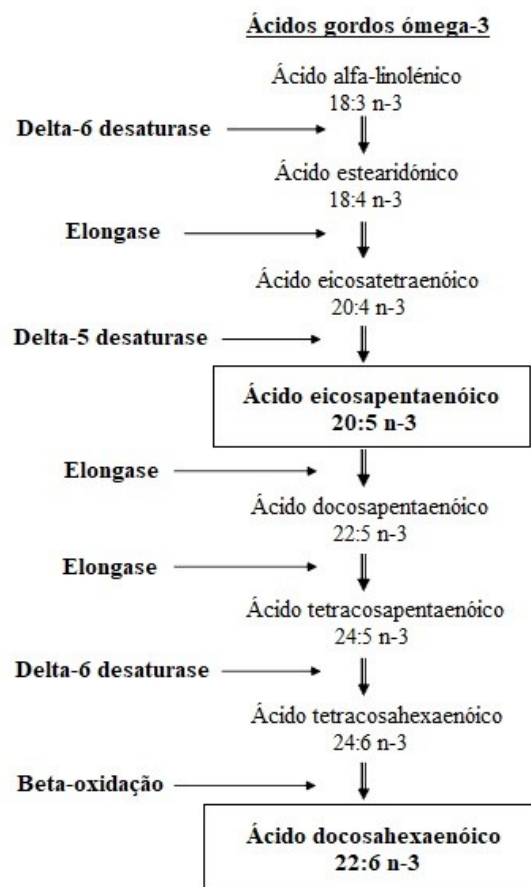


**Figura 1** -Estrutura do ácido alfa-linolénico, do ácido eicosapentaenóico e do ácido docosahexaenóico. Adaptado de (Asif, 2011).

#### 3.1. Metabolismo

O EPA e o DHA podem ser sintetizados pela maioria dos microrganismos e plantas a partir do ácido oleico (OA, C18:2,  $\omega$ -9), que é o principal ácido gordo ômega-9 (Wen & Chen, 2003). Este mecanismo engloba várias reações de dessaturação e alongação. Primeiramente, acontece a conversão do ácido oleico em ALA através da enzima delta-15 dessaturase (Ferreira et al., 2013; Wen & Chen, 2003).

De seguida, o ALA é dessaturado pela enzima delta-6 dessaturase, formando assim o ácido estearidónico (SDA, C18:4  $\omega$ -3) (Ferreira et al., 2013). Posteriormente, o SDA sofre o alongamento da cadeia através da enzima elongase, sendo-lhe adicionados dois átomos de carbono, originando desse modo o ácido eicosatetraenóico (ETA, C20:4  $\omega$ -3) (Ferreira et al., 2013). Adicionalmente, o ETA é dessaturado pela enzima delta-5 dessaturase originando o ácido eicosapentaenóico (EPA, C20:5,  $\omega$ -3) (Ferreira et al., 2013). Por sua vez, o EPA sofre o alongamento da cadeia, sendo-lhe adicionado dois átomos de carbono, dando origem ao ácido docosapentaenóico (DPA, C22:5  $\omega$ -3) (Wall, Ross, Fitzgerald, & Stanton, 2010). Seguidamente, o DPA sofre o alongamento da cadeia, sendo-lhe adicionados dois átomos de carbono, originando o ácido tetracosapentaenóico (TPA, C24:5,  $\omega$ -3) (Wall et al., 2010). Depois, o TPA é dessaturado pela enzima delta-6 dessaturase, formando o ácido tetracosahexaenóico (THA, C24:6,  $\omega$ -3) (Wall et al., 2010). Por fim, o THA sofre a remoção de dois átomos de carbono da sua cadeia por beta-oxidação, originando o ácido docosahexaenóico (DHA, C22:6  $\omega$ -3) (Wall et al., 2010). A figura seguinte esquematiza o metabolismo do EPA e do DHA.



**Figura 2** – Metabolismo do ácido eicosapentaenóico e do ácido docosahexaenóico. Adaptado de (Wall et al., 2010).

Os efeitos do ALA na saúde são devidos à sua conversão em EPA e DHA pelo metabolismo enzimático apresentado anteriormente. Como essa conversão é muito limitada nos humanos, o consumo de ALA pode ser pouco benéfico se compararmos com o consumo de EPA e de DHA pré-formado (Burdge & Calder, 2006; Yaqoob, 2009).

### 3.2. Fontes

Os AG $\omega$ -3 são essenciais para o ser humano e devem ser obtidos através da dieta ou de suplementos alimentares, pois não podem ser sintetizados pelo organismo através do mecanismo do ácido oleico devido a ausência da enzima delta-15 dessaturase (Gesto, 2014; J. M. Lee, Lee, Kang, & Park, 2016; Singer, 2011). O EPA e o DHA encontram-se maioritariamente no pescado (Yaqoob, 2009), enquanto que o ALA pode ser encontrado em óleos de origem vegetal, tais como o óleo de soja e o óleo de linhaça (Gesto, 2014).

Os peixes podem ser classificados em peixes magros e peixes gordos (Yaqoob, 2009). Os peixes magros armazenam os lípidos no fígado, enquanto que os peixes gordos armazenam os lípidos na carne (Yaqoob, 2009). A quantidade de AG $\omega$ -3 varia conforme a espécie de peixe, dependendo das suas características metabólicas, da sua dieta, da temperatura da água, da estação do ano e de outras variáveis (Yaqoob, 2009). Os peixes gordos e de águas frias, como o salmão, o arenque, o atum, a cavala e a sardinha, são os mais ricos em EPA e DHA (Wall et al., 2010). A tabela seguinte resume as principais espécies de peixes que contêm elevadas concentrações de AG $\omega$ -3, e a quantidade destes ácidos em cada 100 g de peixe.

**Tabela 1** - Peixes ricos em ácidos gordos ômega-3. Adaptado de (Kris-Etherton, Harris, & Appel, 2002).

| <b>Espécies de peixes</b> | <b>Quantidade (g) de (EPA + DHA)<br/>por 100 g de peixe</b> |
|---------------------------|---|
| Arenque                   | 2,01  |
| Salmão                    | 1,28 – 2,15   |
| Sardinha                  | 1,15 – 2  |
| Truta                     | 1,15  |
| Cavala                    | 0,4 – 1,85  |
| Atum                      | 0,28 – 1,51   |

Como descrito na tabela 1, o salmão é o peixe com mais AG $\omega$ -3, sendo que uma porção de 100 g fornece em média até 2,15 g de EPA e DHA (Kris-Etherton et al., 2002).

### **3.2.1. Óleos de peixe**

Os óleos de peixe obtidos através da carne de peixes gordos e do fígado de peixes magros são ricos em EPA e DHA (Wall et al., 2010). Uma cápsula de óleo de peixe padrão contém aproximadamente 30% de EPA e DHA (Wall et al., 2010). Deste modo, uma cápsula de 1 g fornece aproximadamente 300 mg de EPA e DHA (Kris-Etherton et al., 2002).

O consumo de AG $\omega$ -3, na ausência de peixes gordos na dieta ou de cápsulas de óleo de peixe, é em média, inferior a 100 mg por dia (Wall et al., 2010). Assim sendo, um indivíduo que não consuma peixes gordos pode aumentar cinco vezes a ingestão diária de AG $\omega$ -3 consumindo uma cápsula de óleo de peixe padrão por dia (Calder & Yaqoob, 2009).

Estão disponíveis medicamentos com AG $\omega$ -3 em concentrações mais elevadas em relação às concentrações encontradas em cápsulas de óleos de peixe padrão. A título de exemplo, o medicamento Omacor®, que está indicado para o tratamento da hipertrigliceridemia, é constituído por cápsulas de 1000 mg, em que cada cápsula contém 460 mg de éster etílico de EPA e 380 mg de éster etílico de DHA.

O EPA e o DHA são facilmente incorporados pelas células e tecidos, sendo este processo dependente da dose (Yaqoob, 2009). O aumento do consumo destes ácidos provoca alterações nas propriedades físicas das membranas celulares, nomeadamente na sua estrutura e fluidez, que influenciam a atividade das proteínas membranares, incluindo recetores, canais iónicos, enzimas de sinalização celular e proteínas de transporte (Calder & Yaqoob, 2007; Massey & Nicolaou, 2011).

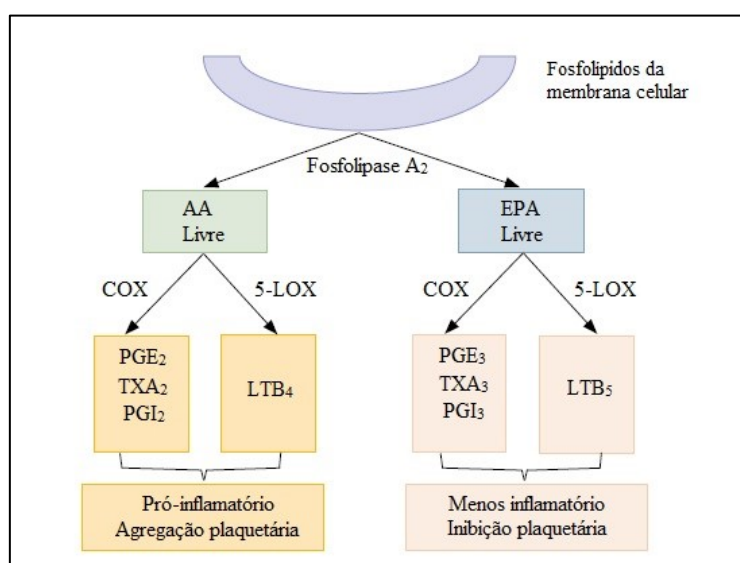
### **3.3. Síntese de eicosanóides**

Os ácidos gordos polinsaturados medeiam os seus efeitos biológicos através da síntese de metabolitos oxigenados como os eicosanóides, que são formados por reações catalisadas pelas enzimas cicloxigenases (COXs) e lipoxigenases (LOXs). Dentro dos ácidos gordos polinsaturados, o ácido araquidónico (AA, C20:4,  $\omega$ -6) e o EPA são os principais substratos das COXs e das LOXs. Os eicosanóides derivados destes ácidos, nomeadamente de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, desempenham um papel

importante como mediadores e reguladores da inflamação, e estão envolvidos no controlo da intensidade e duração das respostas inflamatórias (Tilley, Coffman, & Koller, 2001). As respostas inflamatórias derivadas destes eicosanóides dependem das células locais, da origem da mensagem, da quantidade dos diferentes eicosanóides sintetizados e da sensibilidade dos tecidos alvo (Calder, 2008)

Para que a síntese de eicosanóides seja efetuada é fundamental que o AA e o EPA estejam no estado livre. Durante a inflamação, o AA e o EPA presentes nos fosfolípidos das membranas celulares são libertados por hidrólise da membrana, catalisada pela fosfolipase A. Após este processo, os ácidos livres conseguem atuar como substratos das COXs e das LOXs e sintetizar os eicosanóides (Wall et al., 2010).

Existem várias séries de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. As séries sintetizadas diferem de acordo com os seus substratos. No caso do AA, as COXs originam prostaglandinas e tromboxanos de série 2 (PG<sub>2</sub> e TX<sub>2</sub>) e as LOXs originam leucotrienos de série 4 (LT<sub>4</sub>) (Wall et al., 2010). Estas séries de eicosanóides têm efeitos inflamatórios e aumentam a agregação plaquetária (Bagga, Wang, Farias-Eisner, Glaspy, & Reddy, 2003). No caso do EPA, as COXs originam prostaglandinas e tromboxanos de série 3 (PG<sub>3</sub> e TX<sub>3</sub>) e as LOXs originam leucotrienos de série 5 (LT<sub>5</sub>) (Wall et al., 2010). Estas séries têm efeitos menos inflamatórios do que as séries derivadas do AA, sendo consideradas por essa razão anti-inflamatórias (Bagga et al., 2003; Robinson & Stone, 2006). A figura seguinte esquematiza a síntese de eicosanóides derivados do AA e do EPA.



**Figura 3** - Síntese de eicosanóides derivados do ácido araquidónico e do ácido eicosapentaenóico. Adaptado de (Fetterman & Zdanowicz, 2009).

A tabela seguinte resume os principais efeitos no organismo provocados pelos eicosanóides derivados do AA e do EPA.

**Tabela 2** – Efeitos dos eicosanóides derivados dos ácidos gordos polinsaturados no organismo. Adaptado de (Fetterman & Zdanowicz, 2009).

|            | <b>Eicosanóides</b> | <b>Efeitos no organismo</b>   |
|------------|---------------------|---|
| <b>AA</b>  | PGE <sub>2</sub>    | Inflamação, dor, febre e ↑ da permeabilidade vascular.  |
|            | TXA <sub>2</sub>    | Agregação plaquetária   |
|            | LTB <sub>4</sub>    | ↑ da permeabilidade vascular, ↑ da atividade das células imunológicas e libertação de citocinas inflamatórias.  |
| <b>EPA</b> | PGE <sub>3</sub>    | São significativamente menos potentes a estimular a inflamação, a vasoconstrição e a agregação plaquetária em relação aos eicosanóides derivados do AA. |
|            | TXA <sub>3</sub>    |   |
|            | LTB <sub>5</sub>    |   |

### **3.3.1. Rácio AG $\omega$ -6/AG $\omega$ -3**

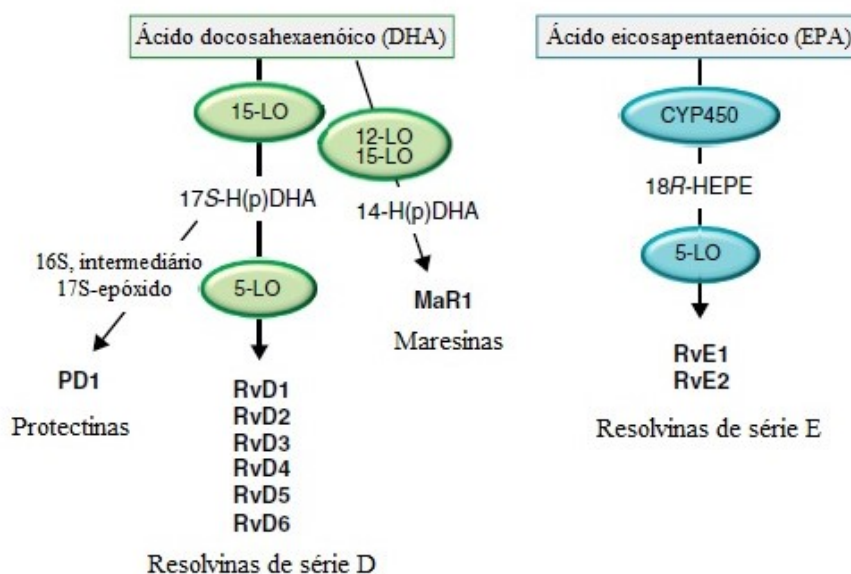
O excesso de AG $\omega$ -6 pode desencadear um desequilíbrio no organismo, principalmente na coagulação e no sistema imunitário (Asif, 2011), devido à elevada produção de PGE<sub>2</sub> e LTB<sub>4</sub>, que podem provocar danos nos tecidos, aumentando deste modo o desenvolvimento de doenças inflamatórias (A. P. Simopoulos, 2003a).

Os eicosanóides derivados do EPA diminuem a síntese dos eicosanóides derivados do AA por meio de um mecanismo de competição pelas enzimas COXs e LOXs (Gesto, 2014; Wall et al., 2010). Esta competição provoca o aumento da síntese de PG<sub>3</sub>, TX<sub>3</sub> e LT<sub>5</sub> e a redução da síntese de PG<sub>2</sub>, TX<sub>2</sub> e LT<sub>4</sub>, diminuindo assim os efeitos inflamatórios destes mediadores lipídicos (Wen & Chen, 2003). Devido ao facto de a proporção de AA ser superior à proporção de EPA nas células inflamatórias, o AA é o principal substrato na síntese de eicosanóides (Calder, 2001; Artemis P. Simopoulos, 2002). É importante haver um equilíbrio entre os AG $\omega$ -6 e os AG $\omega$ -3 no organismo para que as enzimas dessaturases e elongases expressem uma maior afinidade para metabolizar os AG $\omega$ -3 (Das, 2006; A. P. Simopoulos, 2003b), sendo que o rácio AG $\omega$ -6/AG $\omega$ -3 deve variar entre

1/1 a 4/1, valores que correspondem às proporções saudáveis (A. P. Simopoulos, 2003b). Este equilíbrio pode proporcionar um efeito positivo em várias doenças inflamatórias, podendo ser utilizado na prevenção e/ou tratamento das mesmas (Gill & Valivety, 1997).

### 3.4. Síntese de resolvinas, protectinas e maresinas

Para além de serem precursores de eicosanóides, os AG $\omega$ -3 são precursores de outros mediadores lipídicos, como as resolvinas, protectinas e maresinas, que têm um efeito anti-inflamatório e imunomodulador (Davidson, Rotondo, Rizzo, & Leaver, 2012; Kohli & Levy, 2009). O EPA sintetiza as resolvinas de série E (RvE<sub>1</sub> e RvE<sub>2</sub>), enquanto que o DHA sintetiza as resolvinas de série D (RvD<sub>1</sub>, RvD<sub>2</sub>, RvD<sub>3</sub>, RvD<sub>4</sub>, RvD<sub>5</sub> e RvD<sub>6</sub>), a maresina R1 (MaR<sub>1</sub>) e a protectina D1 (PD<sub>1</sub>) (Kohli & Levy, 2009; Norling & Perretti, 2013). A figura seguinte esquematiza a síntese de resolvinas, protectinas e maresinas a partir do EPA e do DHA.



**Figura 4** – Síntese de resolvinas, protectinas e maresinas. Adaptado de (Norling & Perretti, 2013).

O DHA é convertido em ácido 17S-hidroxiperoxidocosahexaenóico (17S-H(p)DHA) pela enzima lipoxigenase 15 (LOX-15) (Norling & Perretti, 2013). O intermediário 17S-H(p)DHA pode seguir dois caminhos; pode ser metabolizado em resolvinas de série D pela lipoxigenase 5 (LOX-5) ou ser hidrolisado e dar origem à PD<sub>1</sub> (Norling & Perretti, 2013). Por outro lado, o DHA pode ser convertido em ácido 14-

hidroperoxidocosaheptaenóico (14-H(p)DHA) pelas enzimas lipoxigenase 12 (LOX-12) e lipoxigenase 15 (LOX-15) (Norling & Perretti, 2013). Posteriormente o 14-H(p)DHA é hidrolisado e origina a MaR<sub>1</sub> (Norling & Perretti, 2013). Contrariamente ao DHA, o EPA é metabolizado pelo citocromo P450 (CYP<sub>450</sub>) em ácido 18R-hidroxeicosapentaenóico (18R-HEPE) (Norling & Perretti, 2013). O 18R-HEPE é convertido em resolvinas de série 1 pela enzima LOX-5 (Norling & Perretti, 2013).

Dependendo da série, as resolvinas, as protectinas e as maresinas têm diferentes alvos, nomeadamente neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, plaquetas e células da glia. A tabela seguinte sumariza os principais efeitos das resolvinas, protectinas e maresinas no organismo (Kohli & Levy, 2009).

**Tabela 3** – Resumo dos efeitos das resolvinas, protectinas e maresinas no organismo. Adaptado de (Kohli & Levy, 2009). Referências: (a) - (Arita et al., 2007; Campbell et al., 2007; Serhan et al., 2000), (b) - (Tjonahen et al., 2006), (c) - (Dona et al., 2008), (d) - (Schwab, Chiang, Arita, & Serhan, 2007), (e) - (Levy et al., 2007), (f) - (Hong, Gronert, Devchand, Moussignac, & Serhan, 2003), (g) - (Serhan et al., 2002).

|                        | Células         | Efeitos no organismo  |
|------------------------|-----------------|---|
| <b>RvE<sub>1</sub></b> | Neutrófilos     | Diminuição da diapedese (a) e da migração aos tecidos (b)       |
|                        | Plaquetas       | Inibição da agregação plaquetária mediada pelos tromboxanos (c) |
|                        | Macrófagos      | Aumento da fagocitose dos corpos apoptóticos (d)                |
| <b>RvE<sub>2</sub></b> | Neutrófilos     | Diminuição da diapedese (a) e da migração aos tecidos (b)       |
| <b>RvD<sub>1</sub></b> | Neutrófilos     | Diminuição da diapedese (a) e da migração aos tecidos (b)       |
| <b>PD1</b>             | Macrófagos      | Aumento da fagocitose dos corpos apoptóticos (d)                |
|                        | Eosinófilos     | Diminuição da migração aos tecidos (e)                          |
|                        | Neutrófilos     | Diminuição da diapedese (a) e da migração aos tecidos (b)       |
|                        | Células da glia | Redução da síntese de citocinas (f)                             |
| <b>MaR<sub>1</sub></b> | Neutrófilos     | Aumento da regeneração dos tecidos (g)                          |

### 3.5. Alterações na expressão de genes inflamatórios

Para além de produzirem efeitos anti-inflamatórios devido à formação de eicosanóides menos potentes, os AG $\omega$ -3 provocam alterações em fatores de transcrição como o *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF $\kappa$ B) e os *Peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs), alterando desse modo a expressão de genes inflamatórios (Calder, 2002).



O NFκB tem efeitos pró-inflamatórios e exerce funções importantes em diversas vias de sinalização inflamatória, regulando a síntese de diversas citocinas (Calder, 2015; Wall et al., 2010). O EPA inibe a atividade do NFκB através da redução da degradação da subunidade inibitória do NFκB (Lo, Chiu, Fu, Lo, & Helton, 1999; Zhao, Joshi-Barve, Barve, & Chen, 2004). Os PPARs têm efeitos anti-inflamatórios e desempenham um papel importante em vários processos inflamatórios (Calder, 2015; Chawla, Repa, Evans, & Mangelsdorf, 2001). Os AGω-3 ativam os PPARs, que por sua vez inibem o NFκB (Kota, Huang, & Roufogalis, 2005).

### **3.6. Benefícios para a saúde**

Os AGω-3 diminuem o colesterol LDL, sendo benéficos no tratamento da hipertrigliceridemia e na prevenção da aterosclerose (Ferreira et al., 2013). Estes ácidos, nomeadamente o DHA, têm efeitos importantes na cognição e no desenvolvimento do cérebro, podendo ser utilizados na prevenção de doenças neurodegenerativas (Brenna & Diau, 2007; Artemis P. Simopoulos, 2010). Os AGω-3 desempenham ainda um efeito positivo na prevenção e/ou tratamento de várias doenças, como a doença coronária, a hipertensão, a diabetes, o cancro, a artrite e diversas doenças reumáticas (A. P. Simopoulos, 1991). A tabela que se segue apresenta alguns exemplos de doenças inflamatórias crónicas que podem ser beneficiadas com a suplementação de AGω-3.

**Tabela 4** – Doenças inflamatórias crónicas suscetíveis de tratamento com suplementação de AGω-3. Adaptado de (Gil, 2002).

| <b>Doenças inflamatórias crónicas<br/>suscetíveis de tratamento com AGω-3</b> |
|---|
| Asma  |
| Doenças alérgicas   |
| Síndrome respiratória aguda   |
| Aterosclerose   |
| Doenças inflamatórias intestinais   |
| Osteoartrite  |
| Artrite reumatóide  |
| Psoríase  |
| Pneumonia viral e bacteriana  |



## **4. Doenças Reumáticas**

As doenças reumáticas são as doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes a nível mundial (Yelin & Callahan, 1995). Nos países desenvolvidos, estas doenças representam a principal causa de deficiência e, conseqüentemente, consomem uma grande quantidade de recursos sociais e de saúde, tendo um grande impacto na vida dos doentes (Diehl, Lade, & Hamilton, 2003; Felts & Yelin, 1989).

Até ao presente, ainda não se conhecem todos os fatores moleculares responsáveis pela patogênese da maioria das doenças reumáticas, e por esse motivo a classificação destas doenças é complicada (Chen, Liu, Li, & Zhu, 2019; Diehl et al., 2003). Ainda assim, sabe-se que estão envolvidos vários fatores (Diehl et al., 2003). Dessa forma, a classificação das doenças reumáticas depende desses fatores, nomeadamente:

- Observações de anomalias anatómicas
- Sistemas orgânicos envolvidos
- Suspeita de mecanismos etiológicos, agentes infecciosos, fatores genéticos e ambientais
- Natureza das manifestações clínicas da doença

Assim sendo, de entre as doenças reumáticas encontram-se doenças inflamatórias, que afetam o sistema musculoesquelético, o tecido conjuntivo e os vasos; doenças degenerativas, que afetam maioritariamente as articulações periféricas e a coluna; doenças metabólicas, que afetam os ossos e as articulações; doenças infecciosas; doenças dos tecidos moles periarticulares; doenças autoimunes, caracterizadas pela regulação anormal do sistema imunitário inato e do sistema imunitário adaptativo, entre outras (Lucas & Monjardino, 2010; Queiroz, 2006). Nas doenças reumáticas predominam as alterações no sistema musculoesquelético de causa não traumática, sendo estas alterações a causa mais comum de morbilidade a nível mundial (Lucas & Monjardino, 2010).

Segundo Lucas & Monjardino, 2010, os principais determinantes modificáveis das doenças musculoesqueléticas ou do agravamento do seu prognóstico são:

- A obesidade
- O défice nutricional
- A atividade física inadequada
- O tabagismo

Existem mais de duzentas doenças reumáticas (Garcia, 2019). Entre elas encontram-se, a artrite reumatóide, a osteoartrose, a osteoporose, a artrite idiopática juvenil, a espondilite anquilosante, a gota, a fibromialgia e algumas doenças de origem autoimune, nomeadamente o lúpus eritematoso sistémico e a esclerodermia (Diehl et al., 2003).

Foi realizado um estudo epidemiológico de doenças reumáticas em Portugal, o EpiReumaPt. O EpiReumaPt é um estudo transversal de base populacional. Neste, foram inquiridos 10661 indivíduos adultos entre setembro de 2011 e dezembro de 2013 numa amostra representativa da população portuguesa (Branco et al., 2016). O resultado deste estudo é apresentado na tabela seguinte.

**Tabela 5** – Prevalência das doenças reumáticas e musculoesqueléticas em Portugal. Adaptado de (Branco et al., 2016).

|                                    | <b>Prevalência geral</b> | <b>Prevalência nas mulheres</b> | <b>Prevalência nos homens</b> |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| <b>Lombalgia</b>                   | 26,4%                    | 29,6 %                          | 22,8%                         |
| <b>Doença periarticular</b>        | 15,8%                    | 19,1%                           | 12,0%                         |
| <b>Osteoartrose do joelho</b>      | 12,4%                    | 15,8%                           | 8,6%                          |
| <b>Osteoporose</b>                 | 10,2%                    | 17,0%                           | 2,6%                          |
| <b>Osteoartrose da mão</b>         | 8,7%                     | 13,8%                           | 3,2%                          |
| <b>Osteoartrose da anca</b>        | 2,9%                     | 3,0%                            | 2,9%                          |
| <b>Fibromialgia</b>                | 1,7%                     | 3,1%                            | 0,1%                          |
| <b>Espondilartrites</b>            | 1,6%                     | 2,0%                            | 1,2%                          |
| <b>Gota</b>                        | 1,3%                     | 0,1%                            | 2,6%                          |
| <b>Artrite reumatóide</b>          | 0,7%                     | 1,2%                            | 0,3%                          |
| <b>Lúpus eritematoso sistémico</b> | 0,1%                     | 0,2%                            | 0,04%                         |
| <b>Polimialgia reumática</b>       | 0,1%                     | 0,13%                           | 0,1%                          |

O estudo EpiReumaPt concluiu que em Portugal as doenças reumáticas são mais prevalentes nas mulheres, sendo a lombalgia a mais prevalente (Branco et al., 2016).

As doenças reumáticas têm um elevado impacto em todas as faixas etárias, mas as doenças mais frequentes, nomeadamente a artrite reumatóide, a osteoartrose e a osteoporose, têm uma maior incidência na população mais idosa (Diehl et al., 2003; Lucas & Monjardino, 2010). À vista disso, o rápido e elevado envelhecimento da população nos

países desenvolvidos originará um grande aumento destas doenças nas próximas décadas a nível global (Lucas & Monjardino, 2010).

#### **4.1. Principais características**

As doenças reumáticas compreendem um grupo muito heterogéneo de patologias, com diversas manifestações clínicas e etiologias, que muitas vezes não são bem compreendidas (Lucas & Monjardino, 2010). Devido a este facto é complicado definir características comuns a todas as doenças reumáticas (Lucas & Monjardino, 2010). Ainda assim, pode-se considerar um grupo de fatores importantes na previsão da frequência e no prognóstico que são comuns em muitas doenças musculoesqueléticas (Lucas & Monjardino, 2010).

Muitas doenças reumáticas são caracterizadas pela elevada inflamação das articulações, podendo também afetar outras estruturas como os músculos, os ossos, os tendões e os ligamentos, e diversos órgãos, como a pele, os olhos, o trato intestinal, os pulmões, os rins, o coração e o cérebro (Garcia, 2019; Queiroz, 2006). Estas patologias causam um elevado grau de incapacidade aos doentes, levando assim à perda de qualidade de vida e a elevados custos socioeconómicos, sendo um dos principais motivos de consulta nos cuidados de saúde primários (Yelin & Callahan, 1995).

##### **4.1.1. Estrutura das articulações**

A função das articulações está diretamente relacionada com a sua estrutura (Walsh, Crotti, Goldring, & Gravallese, 2005). Algumas articulações são mais suscetíveis de serem alvo de doenças inflamatórias do que outras, como por exemplo as articulações sinoviais, também designadas como diartroses (Walsh et al., 2005).

As diartroses são articulações móveis compostas por duas superfícies ósseas opostas cobertas por uma cartilagem (Walsh et al., 2005). Exemplos de diartroses são; a articulação do joelho, a articulação do ombro e as pequenas articulações da mão (Walsh et al., 2005).

Nas diartroses a cavidade articular é revestida por uma membrana sinovial (Walsh et al., 2005). A membrana sinovial contém uma camada de células que reveste a sua

superfície composta por sinoviócitos do tipo A e sinoviócitos do tipo B. Os sinoviócitos do tipo A são idênticos aos macrófagos, fagocitam as partículas estranhas presentes na articulação. Os sinoviócitos do tipo B são idênticos aos fibroblastos (Walsh et al., 2005). Em conjunto, estas células geram componentes do líquido sinovial e fornecem a lubrificação das articulações e a nutrição da cartilagem articular (Walsh et al., 2005).

As diartroses são afetadas em diversas doenças reumáticas, como a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite idiopática juvenil (Walsh et al., 2005). Nestas doenças há inflamação sinovial com infiltração por um grupo heterogêneo de células inflamatórias que podem provocar a destruição da cartilagem articular e do osso (Walsh et al., 2005).

Contrariamente às diartroses, as articulações fibrosas, também designadas de sinartroses, são articulações com pouco movimento ou até mesmo imóveis (Walsh et al., 2005). As sinartroses podem ser afetadas em algumas doenças reumáticas, como a espondilite anquilosante. Nesta doença é comum que as sinartroses sejam afetadas juntamente com as diartroses (Walsh et al., 2005).

#### **4.1.2. Inflamação**

Dentro das doenças reumáticas, as artrites inflamatórias são as mais comuns (Cronstein & Sitkovsky, 2017). Nas artrites inflamatórias, os fluidos sinoviais são constituídos maioritariamente por neutrófilos, enquanto que nos tecidos sinoviais predominam os macrófagos e os linfócitos T e B (Cronstein & Sitkovsky, 2017). Nas zonas inflamadas existe um elevado número de mensageiros celulares e moléculas efetoras que são secretadas por estas células, como por exemplo as prostaglandinas, o óxido nítrico, várias citocinas e fatores de crescimento (Cronstein & Sitkovsky, 2017).

As células presentes nos tecidos da articulação, como por exemplo os sinoviócitos do tipo B e as células do endotélio vascular, também contribuem para a lesão e destruição da articulação (Cronstein & Sitkovsky, 2017). Os osteoclastos são fundamentais para a destruição óssea enquanto que os condrócitos secretam enzimas que destroem a cartilagem das articulações inflamadas (Cronstein & Sitkovsky, 2017).

O rácio plaquetas/linfócitos (PLR) é um marcador inflamatório que indica se há alterações na contagem das plaquetas e dos linfócitos devido a estados inflamatórios agudos e trombóticos (Gasparyan, Ayvazyan, Mukanova, Yessirkepov, & Kitas, 2019). Diversos estudos demonstraram a importância das alterações no PLR na avaliação da gravidade da inflamação sistémica e na previsão de infeções e outras comorbidades nas doenças reumáticas inflamatórias (Gasparyan et al., 2019).

#### **4.1.2.1. Citocinas envolvidas na remodelação óssea**

Vários estudos defendem que a osteoclastogénese desregulada está implicada na perda óssea de várias doenças reumáticas (Walsh et al., 2005).

A remodelação óssea homeostática requer as ações coordenadas de osteoclastos de reabsorção óssea e de osteoblastos formadores do osso (Walsh et al., 2005). A diferenciação dos osteoclastos necessita da presença do ligante do recetor ativador do NFκB (RANKL) que está presente nos precursores dos osteoclastos e nos osteoclastos maduros (Kong et al., 1999; Yasuda et al., 1998). Este ligante pode ser bloqueado pela osteoprotegerina (OPG), impedindo-o de se ligar ao recetor ativador do NFκB (RANK). O rácio RANKL/OPG é um fator determinante do grau em que ocorre a reabsorção óssea mediada por osteoclastos num determinado local (Atkins et al., 2003; Fazzalari, Kuliwaba, Atkins, Forwood, & Findlay, 2001).

Nas doenças reumáticas, as citocinas e os fatores de crescimento produzidos pelas células presentes na membrana sinovial inflamada diminuem a diferenciação dos osteoclastos, fornecendo uma ligação entre a inflamação e o processo de destruição óssea (Walsh et al., 2005). Esta diminuição pode ocorrer diretamente, quando as citocinas e os fatores de crescimento interferem nas células da linhagem dos osteoclastos, ou indiretamente, quando as citocinas atuam em outros tipos de células para modular a expressão do RANKL e da OPG (Kotake et al., 1996; Lacey et al., 1998). O RANKL, a prostaglandina E2 (PGE2), a interleucina 1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral α (TNF-α) são exemplos de citocinas e fatores de crescimento produzidos pelas células presentes na membrana sinovial inflamada das doenças reumáticas (Walsh et al., 2005).

Ao longo dos últimos anos foram realizados diversos estudos sobre os efeitos dos AGω-3 nas doenças reumáticas, nomeadamente na artrite reumatóide, no lúpus

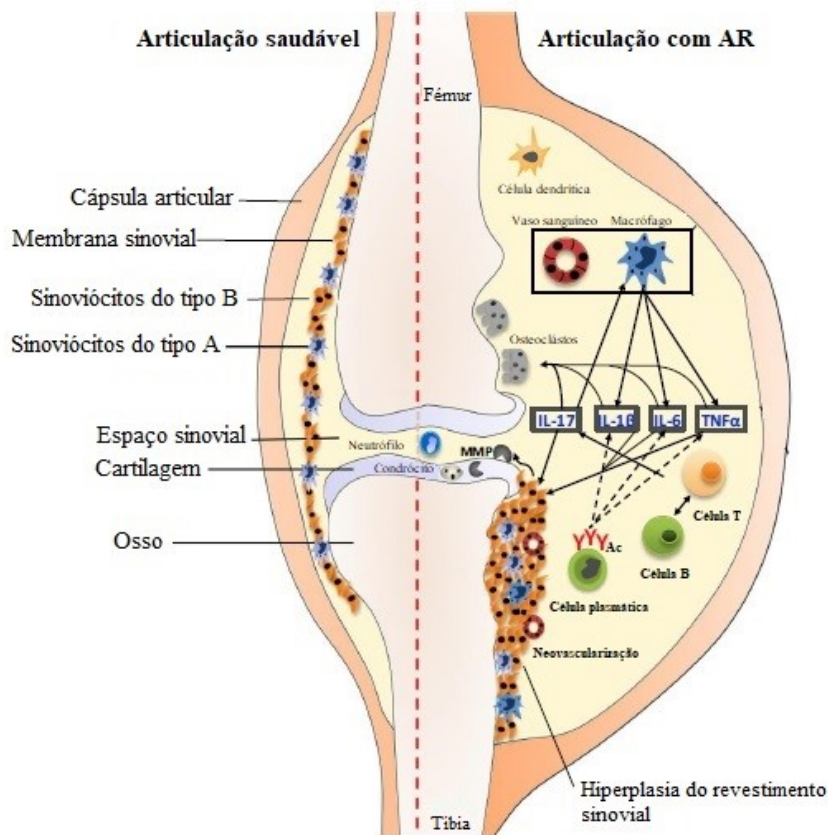
eritematoso sistêmico, na artrite idiopática juvenil, na espondilite anquilosante e na osteoartrose (Akbar, Yang, Kurian, & Mohan, 2017).



## 5. Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória autoimune de origem desconhecida afetando predominantemente as articulações sinoviais (Diehl et al., 2003). Esta doença é caracterizada por diversas manifestações sistêmicas, sendo uma das principais a sinovite crônica, simétrica e erosiva, especialmente nas articulações metacarpofalangeanas (Diehl et al., 2003; Walsh et al., 2005).

A membrana sinovial é invadida por células inflamatórias, o que resulta na sua expansão e vilosidades sinoviais no espaço articular (Walsh et al., 2005). Adicionalmente, a membrana sinovial invade a superfície da cartilagem articular e os tecidos ósseos adjacentes (Walsh et al., 2005). As PGE2 estão presentes em grandes quantidades no líquido sinovial na AR (Walsh et al., 2005). As citocinas inflamatórias libertadas pelas células da membrana sinovial como o TNF- $\alpha$ , contribuem para a destruição da cartilagem e dos tecidos ósseos (Walsh et al., 2005). A patogênese da AR é representada na figura seguinte.



**Figura 5** – Patogênese da Artrite Reumatóide. Ac – Anticorpo; IL-1 $\beta$  – Interleucina 1 $\beta$ ; IL-6 – Interleucina 6; IL-17 – Interleucina 17; MMP – Metaloproteinases da matriz; TNF $\alpha$  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$ . Adaptado de (Chandrupatla, Molthoff, Lammertsma, van der Laken, & Jansen, 2019).

Embora a AR seja uma doença com elevada capacidade destrutiva, a sua evolução pode ser muito variável (Diehl et al., 2003). Alguns doentes desenvolvem apenas uma doença articular ligeira, de curta duração, com mínimo dano articular, enquanto que outros desenvolvem uma poliartrite progressiva grave com elevada incapacidade funcional (Diehl et al., 2003).

A etiologia da AR é desconhecida. Não existe nenhum agente etiológico que possa ser utilizado para definir claramente a doença (Diehl et al., 2003). Deste modo, o diagnóstico é baseado na presença de combinações de anomalias clínicas, de dados laboratoriais e de exames radiológicos (Diehl et al., 2003).

### **5.1. Epidemiologia**

A AR tem uma prevalência global de cerca de 1%, afetando mais a população caucasiana (Diehl et al., 2003). A prevalência da AR nas mulheres, principalmente nas mulheres na fase pré-menopausa, é notoriamente superior à prevalência nos homens (Diehl et al., 2003). Diversos estudos defendem que não ter filhos é um fator de risco para a AR (Spector, Roman, & Silman, 1990). Na maioria dos casos, há remissão da doença na gravidez e exacerbações durante o período pós-parto (Nelson et al., 1993).

Doentes com AR grave e/ou com várias doenças e complicações, como por exemplo infeções, doenças renais e doenças respiratórias, apresentam morbilidade e mortalidade significativa (Diehl et al., 2003). Segundo Diehl et al., 2003, a esperança média de vida em doentes com AR é reduzida em aproximadamente 7 anos nos homens e 3 anos nas mulheres.

### **5.2. Características e Sintomas**

O inchaço das articulações, a dor e a rigidez matinal são os sintomas predominantes na AR, sendo que a rigidez matinal tem uma duração superior a uma hora, podendo em certos casos manter-se durante todo o dia (Queiroz, 2006). As articulações mais afetadas são as pequenas articulações, nomeadamente as articulações metatarsofalangeanas (Queiroz, 2006).

Os osteoclastos são as células predominantemente responsáveis pela erosão óssea na AR estando presentes em grande quantidade nas articulações (Walsh et al., 2005). A osteopénia generalizada na AR provoca um aumento do risco de fratura (Joffe & Epstein, 1991).

Na AR é comum haver diversas características extra articulares. Entre elas encontram-se a vasculite, a alveolite fibrosa, os nódulos dos tecidos moles, a pericardite, a esclerite e a episclerite (Diehl et al., 2003). Adicionalmente, verificam-se também alterações laboratoriais tais como, anemia, o aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) e um aumento da proteína C-reativa (PCR) (Queiroz, 2006). A tabela seguinte resume as principais características da AR.

**Tabela 6** – Principais características articulares e extra articulares da artrite reumatóide. Adaptado de (Aletaha et al., 2010; Arnett et al., 1988; Marcucci et al., 2018).

| Características articulares                                      | Características extra articulares |
|--|-----------------------------------|
| Sinovite   | Aumento do VS e PCR               |
| Dor  | Fibrose pulmonar                  |
| Rigidez matinal  | Fadiga                            |
| Artrite simétrica  | Anemia                            |
| Perda de massa muscular  | Vasculite                         |
| Alterações radiológicas (erosão, descalcificação óssea)          | Esclerite e Epiesclerite          |
| Deformações articulares (metatarsofalangeanas, pulsos e joelhos) | Nódulos reumatóides               |

### 5.2.1. Fatores Reumatóides e Anticorpo Anti Péptido Citrulinado Cíclico

Os fatores reumatóides (FR) e o anticorpo anti péptido citrulinado cíclico (ACPA) são autoanticorpos contra a porção Fc das IgG e contra o péptido citrulinado cíclico respetivamente (Aletaha et al., 2010) Estes fatores genéticos estão associados a várias patologias autoimunes, como a AR (Gan et al., 2017). A maioria dos doentes com AR, cerca de 70%, apresenta grandes quantidades destes fatores (Queiroz, 2006).

### 5.3. Critérios de classificação

Segundo o *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European League Against Rheumatism* (ELAR), a AR pode ser classificada com base em vários critérios. Esses critérios estão relacionados com o número de articulações afetadas, com a serologia, com os indicadores de fase aguda e com a duração dos sintomas (Aletaha et al., 2010). A tabela seguinte apresenta os diversos critérios e o respetivo *score*.

**Tabela 7** – Critérios de classificação da artrite reumatóide do *American College of Rheumatology* e da *European League Against Rheumatism*. ACPA - Anticorpo Anti Péptido Citrulinado Cíclico; FR – Fator reumatóide; PCR - Proteína C-reativa; VS - Velocidade de sedimentação. Adaptado de (Aletaha et al., 2010).

|   | <i>Score</i> |
|---|--------------|
| População alvo - Doentes que:   |              |
| 1) Têm pelo menos 1 articulação com sinovite  |              |
| 2) Com sinovite não explicada por outra doença  |              |
| Critérios de classificação para a AR (algoritmo baseado no <i>score</i> : somar o score das categorias A – D;<br>É necessário um $\text{score} \geq 6/10$ para classificar um doente como tendo AR definitiva |              |
| <b>A. Articulações afetadas</b>   |              |
| 1 articulação grande  | 0            |
| 2-10 articulações grandes   | 1            |
| 1-3 articulações pequenas (com ou sem envolvimento de articulações grandes)   | 2            |
| 4-10 articulações pequenas (com ou sem envolvimento de articulações grandes)  | 3            |
| >10 articulações (no mínimo 1 articulação pequena)  | 5            |
| <b>B. Serologia</b>   |              |
| FR negativo e ACPA negativo   | 0            |
| FR baixo ou ACPA baixo  | 2            |
| FR elevado ou ACPA elevado  | 3            |
| <b>C. Indicadores de fase aguda</b>   |              |
| PCR normal e VS normal  | 0            |
| PCR anormal ou VS anormal   | 1            |
| <b>D. Duração dos sintomas</b>  |              |
| < 6 meses   | 0            |
| $\geq 6$ meses  | 1            |

Conforme indicado na tabela 7, um indivíduo com um *score* inferior a 6 não pode ser diagnosticado com AR definitiva. Por outro lado, um indivíduo sem testes sorológicos positivos e sem indicadores de fase aguda pode ser diagnosticado com AR definitiva se tiver mais de 10 articulações envolvidas e sintomas há mais de 6 meses.

#### 5.4. Terapêutica

A terapêutica da AR é direcionada aos sintomas e à prevenção da evolução da doença, tendo como principal objetivo melhorar a qualidade de vida dos doentes. Para tal, é necessário aliviar o desconforto e a dor, limitar a progressão da doença, reverter as alterações patológicas e manter a função e a mobilidade.

##### Terapêutica não farmacológica

Nas abordagens terapêuticas da AR deve-se ter em conta várias medidas não farmacológicas, como a educação e o aconselhamento ao doente, fisioterapia e exercício físico, assistência domiciliar, cessação tabágica, cirurgia e aconselhamento nutricional. (Diehl et al., 2003).

##### Terapêutica farmacológica

Baseado nas *guidelines* do *American College of Rheumatology* (Singh et al., 2016) e da *European League Against Rheumatism* (Smolen et al., 2017), os fármacos utilizados no tratamento da AR pertencem às seguintes classes:

##### 1) Fármacos modificadores da evolução da doença reumática (DMARDs)

Os DMARDs previnem e reduzem os danos das articulações, salvaguardando a função e a integridade destas. Dentro dos DMARDs encontram-se, os DMARDs convencionais, os DMARDs biológicos e os DMARDs inibidores das quinases janus (JAK), sendo que a escolha do DMARD depende do grau de atividade da doença.

Sem o uso precoce de DMARDs os doentes com AR desenvolvem graves danos estruturais nas pequenas e grandes articulações, que levam à incapacidade (Andreoli, García-Fernández, Gerardi, & Tincani, 2019). À vista disso, todos os doentes diagnosticados com AR devem iniciar DMARDs assim que possível.

## 2) Fármacos anti-inflamatórios

Fármacos que atuam apenas como adjuvantes da terapêutica no controlo temporário da doença em doentes que estão a começar DMARDs e durante as exacerbações. Os mais utilizados são os corticosteroides orais e intra-articulares e os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).

A tabela seguinte apresenta exemplos de fármacos utilizados no tratamento da AR.

**Tabela 8** – Exemplos de fármacos utilizados na Artrite Reumatóide. AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides; DMARDs - Fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal; JAK - Quinases janus. Adaptado de (Singh et al., 2016; Smolen et al., 2017).

| <b>AINEs e<br/>Corticosteroides</b> | <b>DMARDs<br/>convencionais</b> | <b>DMARDs<br/>biológicos</b> | <b>DMARDs<br/>inibidores das JAK</b> |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| Ibuprofeno                          | Sulfassalazina                  | Adalimumab                   | Tofacitinib                          |
| Naproxeno                           | Hidroxicloroquina               | Infliximab                   | Baricitinib                          |
| Diclofenac                          | Metotrexato                     | Golimumab                    |                                      |
| Celecoxib                           | Azatioprina                     | Etanercept                   |                                      |
| Cetoprofeno                         | Leftunomida                     | Anacinra                     |                                      |
| Prednisolona                        | Micofenolato de<br>mofetil      | Tocilizumab                  |                                      |

## 5.5. Influência dos AG $\omega$ -3 na Artrite Reumatóide

Os AG $\omega$ -6, nomeadamente o AA, podem provocar respostas imunológicas pró-inflamatórias (Dahan, Segal, & Shoenfeld, 2017). Contrariamente aos AG $\omega$ -6, os AG $\omega$ -3 de cadeia longa, nomeadamente o EPA, produzem um efeito antagonista em relação aos efeitos pró-inflamatórios produzidos pelos AG $\omega$ -6, competindo com estes ácidos pelas mesmas enzimas, nomeadamente a COX e a LOX-5 (Dahan et al., 2017). À vista disso, é lógico pensar que os AG $\omega$ -3 possam exercer um efeito benéfico em contexto de um sistema imunitário hiperativo devido aos seus vários efeitos imunomoduladores apresentados anteriormente (Dahan et al., 2017). A tabela seguinte apresenta a influência dos óleos de peixe em algumas classes de fármacos utilizadas na AR.

**Tabela 9** – A influência dos óleos de peixe em alguns fármacos utilizados na artrite reumatóide. Adaptado de (Kris-Etherton et al., 2002).

|                   | <b>Potenciais efeitos dos óleos de peixe</b> |                  |
|-------------------|--|------------------|
| <b>Fármacos</b>   | <b>Benéfico</b>                              | <b>Adverso</b>   |
| AINEs             | Redução da dose necessária para analgesia    | Nenhum conhecido |
| Anti-TNF $\alpha$ | Inibição da síntese do TNF e da IL-1         | Nenhum conhecido |
| Metotrexato       | Redução da toxicidade gastrointestinal       | Nenhum conhecido |

## 5.6. Evidência científica

Diversos ensaios clínicos onde se investigou as ações e efeitos dos AG $\omega$ -3 de longa cadeia em doentes com AR demonstraram um efeito benéfico da utilização desses ácidos, apresentando como resultados, a redução do número de articulações inflamadas, a redução da dor nas articulações, a redução da rigidez matinal e a redução da utilização de AINEs (Elder, Halton, Playle, & Paraskeva, 2002). Estes resultados comprovam que os AG $\omega$ -3 de longa cadeia podem atuar como agentes anti-inflamatórios e ser utilizados na terapêutica adjuvante da AR, atuando na redução da inflamação. A maioria dos estudos apresentou melhorias em comparação com o estado inicial dos doentes, no entanto, vários estudos em que se administrou elevadas doses de AG $\omega$ -3 de longa cadeia foram frequentemente controlados por placebo (Bahadori et al., 2010; Stamp et al., 2012; Veselinovic et al., 2014). A tabela seguinte apresenta alguns estudos realizados nos últimos anos no âmbito da utilização de AG $\omega$ -3 na AR.

**Tabela 10** – Impacto da suplementação de ácidos gordos ômega-3 na artrite reumatóide. AINE – Anti-inflamatório não esteróide; CP – Controlado por placebo; DC - Duplamente cego; DHA – Ácido docosahexaenóico; DMARD - Fármaco modificador da evolução da doença reumática; EPA – Ácido eicosapentaenóico; FR – Fator reumatóide; LTB<sub>4</sub> – Leucotrieno B<sub>4</sub>; PCR - Proteína C-reativa; VS – Velocidade de sedimentação. Adaptado de (Akbar et al., 2017).

| <b>Estudo</b>             | <b>Design do estudo</b> | <b>Nº de doentes</b> | <b>Duração do estudo (semanas)</b> | <b>Medicação</b>     | <b>Suplementação diária de AG<math>\omega</math>-3 (g/dia)</b> | <b>Resultados clínicos</b>              | <b>Resultados laboratoriais</b>           |
|---------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|--|---|---|
| (Vasiljevic et al., 2016) | DC, CP                  | 60                   | 12                                 | Continuou DMARD/AINE | 0,2 g de EPA, 0,3 g de DHA                                     | N/A                                     | ↓ stress oxidativo                        |
| (Rajaei et al., 2015)     | DC, CP                  | 60                   | 12                                 | Continuou DMARD/AINE | 1,8 g de EPA, 2,1 g de DHA                                     | ↓ atividade da doença, ↓ uso de AINEs   | ↓ PCR, VS, FR                             |
| (Proudman et al., 2015)   | DC, CP                  | 187                  | 52                                 | Parou DMARD/AINE     | Baixa: 0,4 g de EPA + DHA<br>Alta: 5,5 g de EPA + DHA          | ↓ falha da terapêutica tripla com DMARD | N/A                                       |
| (Park et al., 2013)       | DC, CP                  | 81                   | 16                                 | Continuou DMARD/AINE | 2,090 g de EPA, 1,165 g de DHA                                 | ↓ uso de AINEs em doentes com > 55 kg   | ↓ LTB <sub>4</sub> em doentes com > 55 kg |

Um dos estudos mais recentes relacionado com os efeitos dos AG $\omega$ -3 na AR é o (Rajaei et al., 2015). Este estudo teve a duração de 12 semanas e incluiu uma amostra de 60 doentes com diagnóstico recente de AR que estavam a ser tratados com DMARDs. Os doentes foram divididos em dois grupos, o grupo que consumiu diariamente 1 cápsula de AG $\omega$ -3 contendo 1,8 g de EPA e 2,1 g de DHA, e o grupo placebo. A tabela seguinte apresenta os resultados do estudo.



**Tabela 11** – Comparação entre os resultados do grupo com suplementação de AG $\omega$ -3 e do grupo placebo. AG $\omega$ -3 – Ácidos gordos ómega-3; FR – Fator reumatóide; PCR – Proteína C-reativa; VS – Volume de sedimentação. Adaptado de (Rajaei et al., 2015).

|                  | Placebo                      | AG $\omega$ -3               |
|------------------|------------------------------|------------------------------|
|                  | Rigidez matinal              | Rigidez matinal              |
| Início do estudo | 166                          | 128                          |
| Final do estudo  | 94                           | 40                           |
|                  | Nº de articulações sensíveis | Nº de articulações sensíveis |
| Início do estudo | 24                           | 21                           |
| Final do estudo  | 20                           | 5                            |
|                  | Nº de articulações inchadas  | Nº de articulações inchadas  |
| Início do estudo | 7                            | 10                           |
| Final do estudo  | 5                            | 3                            |
|                  | VS                           | VS                           |
| Início do estudo | 35                           | 39                           |
| Final do estudo  | 33                           | 16                           |
|                  | PCR                          | PCR                          |
| Início do estudo | 2+                           | 2+                           |
| Final do estudo  | 2+ a 3+                      | 0 a 1+                       |
|                  | FR                           | FR                           |
| Início do estudo | +100%                        | +100%                        |
| Final do estudo  | + 85%                        | +40%                         |
|                  | Avaliação da dor pelo doente | Avaliação da dor pelo doente |
| Início do estudo | 8                            | 9                            |
| Final do estudo  | 8                            | 4                            |
|                  | Avaliação da dor pelo médico | Avaliação da dor pelo médico |
| Início do estudo | 4                            | 4                            |
| Final do estudo  | 5                            | 2                            |
|                  | Peso                         | Peso                         |
| Início do estudo | 70                           | 64,3                         |
| Final do estudo  | 71                           | 64,5                         |
|                  | Utilização de analgésicos    | Utilização de analgésicos    |
| Início do estudo | 24                           | 25                           |
| Final do estudo  | 22                           | 7                            |

De acordo com a tabela 11 foram observados no final do estudo vários efeitos benéficos significativos no grupo que consumiu AG $\omega$ -3, como a diminuição da rigidez matinal, a diminuição da intensidade da dor, a diminuição do número de articulações inchadas, e melhoria na avaliação global do doente. Adicionalmente, o grupo que

consumiu AG $\omega$ -3 reduziu 72% a utilização concomitante de analgésicos, enquanto que o grupo placebo apenas reduziu 8,33%. O estudo concluiu que a suplementação de AG $\omega$ -3 em conjunto com os DMARDs ajuda a controlar os sintomas da AR, para além de diminuir a necessidade de analgésicos.

Como acontece com os DMARDs, os efeitos dos AG $\omega$ -3 na AR são retardados, demorando 2 a 3 meses a serem produzidos (James & Cleland, 1997), contrariamente aos efeitos anti-inflamatórios imediatos dos AINEs. Vários estudos demonstraram que os benefícios da suplementação com AG $\omega$ -3 mais notórios foram a redução da rigidez matinal e a redução do número de articulações inchadas no *score Disease Activity Score using 28 joint counts* (DAS28) (Kremer et al., 1985). Este *score* avalia a atividade da doença na AR baseando-se em 28 articulações.

Contrariamente aos AG $\omega$ -3, estudos que utilizaram AG $\omega$ -6 na AR demonstraram um aumento da inflamação das articulações. Por exemplo, no estudo de Frommer et al., 2015 foram administradas diversas doses de vários AG $\omega$ -6 aos sinoviócitos do tipo B de doentes com AR. Adicionalmente, estas células apresentaram um aumento da secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, sendo esta secreção dependente da dose de ácidos gordos. Segundo Lau, Morley, & Belch, 1993, a redução do consumo de AG $\omega$ -6 enquanto se aumenta o consumo de AG $\omega$ -3 reduz os mediadores inflamatórios da AR, o que possibilita que os doentes reduzam a utilização de AINEs e, consequentemente, os seus efeitos adversos, nomeadamente náuseas, vômitos, dispepsia, edema e aumento da tensão arterial.

Em suma, e no seguimento dos estudos apresentados, os principais efeitos da terapêutica adjuvante com AG $\omega$ -3 de cadeia longa em doentes com AR são, a diminuição do número de articulações inchadas e a diminuição da duração da rigidez matinal, reduzindo desta forma a utilização de AINEs por parte dos doentes.

### **5.7. Dose de AG $\omega$ -3**

Os efeitos anti-inflamatórios produzidos pelos AG $\omega$ -3 de cadeia longa na AR dependem da dose e da duração do tratamento. A maioria dos estudos apresenta dose e duração da terapêutica semelhante.

A título de exemplo, uma meta-análise sobre os efeitos dos AG $\omega$ -3 de longa cadeia na AR concluiu, com base em dez ensaios clínicos randomizados, que o consumo de mais de 2,7 g de AG $\omega$ -3 de longa cadeia por dia durante no mínimo 3 meses reduz a utilização de AINEs por parte dos doentes (Y. H. Lee, Bae, & Song, 2012).

Em diversos estudos, nomeadamente (Kremer et al., 1990; Lau et al., 1993), o óleo de peixe em doses de pelo menos 3 g por dia reduziu significativamente a rigidez matinal e o número de articulações inchadas em doentes com AR. No estudo realizado por Lau et al., 1993 estes efeitos foram mais frequentes em doentes que receberam dosagens mais elevadas de óleo de peixe e só foram significativos após 12 semanas. No estudo de James & Cleland, 1997 demonstraram-se efeitos anti-inflamatórios com doses entre 2,5 e 7,1 g por dia.

Com base nos estudos apresentados anteriormente, pode-se concluir que a dose de AG $\omega$ -3 de longa cadeia necessária para produzir um efeito anti-inflamatório no tratamento adjuvante da AR é de 3 g por dia, durante no mínimo 3 meses.



## **6. Artrite Idiopática Juvenil**

A artrite idiopática juvenil (AIJ) engloba um conjunto variado de artrites inflamatórias de etiologia desconhecida desenvolvidas antes dos 16 anos de idade que são caracterizadas pela presença de artrite numa ou mais articulações, persistindo no mínimo 6 semanas (Andreoli et al., 2019; Petty et al., 2001). Apesar da evolução natural da AIJ ser variável entre os diferentes subgrupos, mais de um terço das doenças permanecem ativas durante a fase adulta (Ursin, Lydersen, Skomsvoll, & Wallenius, 2018). Todos os subgrupos estão associados à diminuição da qualidade de vida e a um risco de danos permanentes nas articulações (Gutiérrez-Suárez et al., 2007).

A AIJ é das doenças crónicas mais comuns da infância e a principal causa de incapacidade nesta faixa etária, tendo uma prevalência estimada de 0,1% (Petty et al., 2001; Ringold et al., 2019).

A IL-1 e o TNF- $\alpha$  são citocinas inflamatórias com um papel importante na patogénese da AIJ (Pascual, Allantaz, Arce, Punaro, & Banchereau, 2005).

### **6.1. Características e Sintomas**

Tal como se verifica na AR, a perda óssea é uma característica da AIJ precoce, estando associada a uma doença poliarticular mais grave (Mason et al., 2002). As erosões articulares localizadas, a osteopenia periarticular e a osteoporose generalizada são exemplos de formas de perda óssea que podem ocorrer na AIJ (Walsh et al., 2005). Os sintomas variam consoante o subgrupo da doença. As principais características e sintomas da AIJ são apresentados na tabela seguinte.

**Tabela 12** – Características e sintomas da Artrite Idiopática Juvenil. Adaptado de (Gheita, Kamel, Helmy, El-Laithy, & Monir, 2012).

| Características e Sintomas     |
|--------------------------------|
| Dor e inchaço nas articulações |
| Rigidez matinal                |
| Febre                          |
| Fadiga                         |
| Perda de peso                  |
| Uveíte                         |
| Erupção cutânea                |
| Osteoporose                    |

## 6.2. Critérios de classificação

Os critérios de classificação da *International League of Associations for Rheumatology* (Petty et al., 2001) dividem a AIJ em sete categorias com base no número de articulações afetadas, na presença de manifestações extra articulares e na presença de marcadores, nomeadamente o FR. Estas sete categorias são: a artrite sistémica, a oligoartrite, a poliartrite com FR positivo, a poliartrite com FR negativo, a artrite psoriática, a artrite relacionada com entesite e a artrite indiferenciada.

## 6.3. *Juvenile Arthritis Disease Activity* em 27 articulações (JADAS-27)

O JADAS-27 é um *score* utilizado para avaliar e monitorizar a atividade da doença em doentes com AIJ. O JADAS-27 é calculado pelo somatório de quatro critérios: avaliação global da atividade da doença realizada pelo médico; avaliação global do bem-estar realizada pelos pais e/ou crianças; artrite ativa, definida como edema articular ou limitações no movimento acompanhada de dor e sensibilidade, avaliada em 27 articulações; e valor do VS (Ćalasan, De vries, Vastert, Heijstek, & Wulffraat, 2014).

## 6.4. Terapêutica

Devido ao facto de ser uma doença crónica, a terapêutica da AIJ limita-se à prevenção da evolução da doença e ao tratamento sintomatológico. Os objetivos do

tratamento são: aliviar a dor, reduzir o inchaço, aumentar a mobilidade das articulações, induzir a remissão e prevenir danos e complicações nas articulações.

#### Terapêutica não farmacológica

Segundo as *guidelines* do *American College of Rheumatology* (Ringold et al., 2019) é recomendado que as crianças e os jovens com AIJ poliarticular com limitações funcionais ou que estão em risco de as ter pratiquem fisioterapia e terapia ocupacional a fim de melhorar a mobilidade e evitar anomalias permanentes.

#### Terapêutica farmacológica

Baseado nas *guidelines* do *American College of Rheumatology* (Ringold et al., 2019), os fármacos utilizados no tratamento da AIJ pertencem à seguintes classes:

##### 1) Fármacos modificadores da evolução da doença reumatisal (DMARDs)

É recomendado para o tratamento da AIJ a utilização de DMARDs convencionais e DMARDs biológicos de modo a reduzir as anomalias articulares e prevenir a evolução da doença.

##### 2) Fármacos anti-inflamatórios

No tratamento da AIJ é recomendado como terapêutica adjuvante a utilização de AINEs e corticosteróides orais e intra-articulares de forma a diminuir os sintomas da doença.

A tabela seguinte apresenta exemplos de fármacos utilizados no tratamento da AIJ.

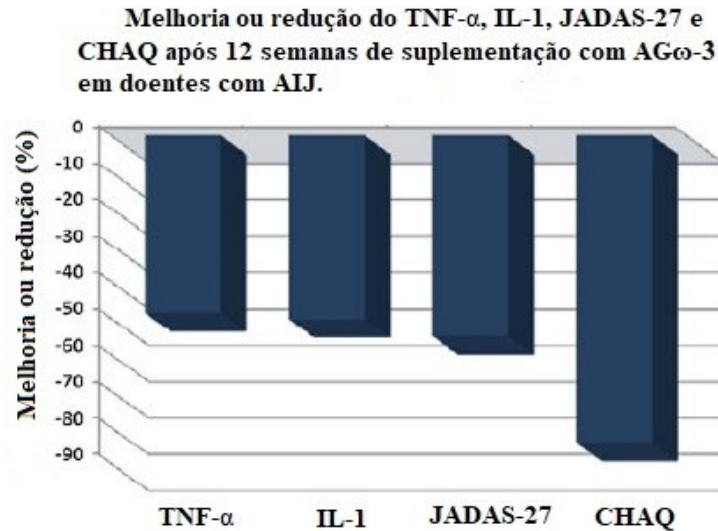
**Tabela 13** – Fármacos utilizados na terapêutica da Artrite Idiopática Juvenil. DMARDs - Fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal; AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides. Adaptado de (Ringold et al., 2019).

| DMARDs convencionais | DMARDs biológicos | Corticosteróides intra-articulares | Costicosteróides e AINEs orais |
|----------------------|-------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Leftunomida          | Adalimumab        | Acetato de metilprednisolona       | Qualquer                       |
| Metotrexato          | Etanercept        | Acetonido de triamcinolona         |                                |
| Sulfassalazina       | Infliximab        | Hexacetanido de triamcinolona      |                                |
| Hidroxicloroquina    | Golimumab         |                                    |                                |
|                      | Abatacept         |                                    |                                |
|                      | Tocilizumab       |                                    |                                |
|                      | Rituximab         |                                    |                                |

### 6.5. Influência dos AG $\omega$ -3 na Artrite Idiopática Juvenil

Foi realizado um estudo sobre o efeito dos AG $\omega$ -3 em doentes com AIJ, (Gheita et al., 2012), em que se demonstrou uma melhoria significativa nas manifestações clínicas, na capacidade funcional, na atividade da doença e nos níveis de IL-1 e TNF- $\alpha$  devido a uma diminuição da resposta inflamatória. O estudo incluiu 27 doentes com AIJ. Foram administradas doses de 2 g por dia de AG $\omega$ -3 durante 12 semanas. Adicionalmente, foi calculado o *score* JADAS-27, foi realizado o questionário *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) e determinado o desempenho dos doentes com base nos critérios pediátricos do *American College of Rheumatology* no início e no final do estudo, sendo que este último apresentou uma melhoria de 92,59%. A necessidade diária da utilização de AINEs para controlar os sintomas diminuiu, sendo que 88,88% dos doentes parou de os tomar. Consequentemente, o risco de eventuais efeitos adversos destes fármacos reduziu. Houve uma melhoria significativa na contagem média de articulações ativas e uma redução significativa do VS. A figura que se segue apresenta os resultados do estudo.





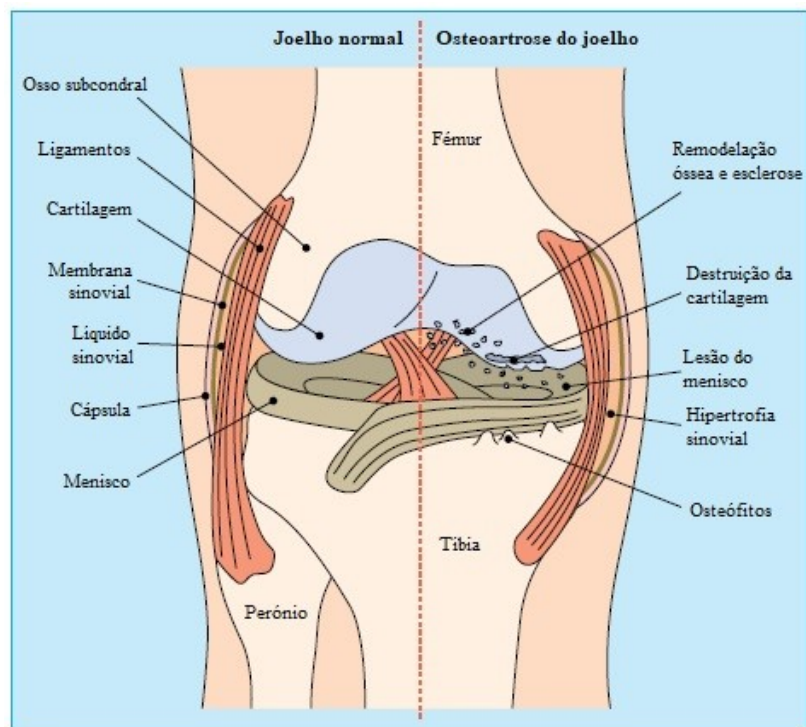
**Figura 6** – Percentagem de melhoria ou redução do TNF- $\alpha$ , IL-1, JADAS-27 e CHAQ após 12 semanas de suplementação com AG $\omega$ -3 em doentes com AIJ. AG $\omega$ -3 – Ácidos gordos ômega-3, CHAQ - Childhood Health Assessment Questionnaire, IL-1 – Interleucina 1, JADAS-27 - Juvenile Arthritis Disease Activity em 27 articulações, TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$ . Adaptado de (Gheita et al., 2012).

A figura 6 indica-nos que houve uma melhoria significativa na atividade da doença e na capacidade funcional dos doentes, bem como a redução significativa dos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-1. Com base nos resultados apresentados, conclui-se que os AG $\omega$ -3 podem ser utilizados como terapêutica adjuvante no tratamento convencional da AIJ.



## 7. Osteoartrose

A Osteoartrose (OA) é uma doença provocada pelo desgaste natural das articulações, sendo que as articulações mais afetadas são os joelhos, as mãos e os quadris (Kolasinski et al., 2020). Esta doença afeta cerca de 302 milhões de pessoas no mundo, sendo por isso a causa mais comum de artrite (Cisternas et al., 2016; Kassebaum et al., 2016; Murphy et al., 2011; Qin et al., 2018). A figura seguinte apresenta a patogénese da OA.



**Figura 7** – Patogénese da Osteoartrose. Adaptado de (Hunter & Felson, 2006).

Através da figura 7 é possível observar as alterações patológicas nas articulações de doentes com OA. Essas alterações compreendem: a degradação da cartilagem articular, a formação de osteófitos, a inflamação da membrana sinovial e a hipertrofia da cápsula articular (Reynard & Loughlin, 2012).

### 7.1. Características

A OA é uma das principais causas de incapacidade nos idosos, sendo caracterizada por envolver toda a articulação (Kolasinski et al., 2020). É uma doença crónica e irreversível, que num estado avançado necessita de um procedimento cirúrgico para substituir a

articulação afetada (Jacquet et al., 2009). A tabela seguinte apresenta as principais características da OA.

**Tabela 14** – Principais características da osteoartrose. Adaptado de (Kolasinski et al., 2020).

| <b>Características da Osteoartrose</b>  |
|---|
| Degradação da cartilagem                |
| Remodelação óssea                       |
| Inflamação sinovial                     |
| Formação de osteófitos                  |
| Dor nas articulações                    |
| Rigidez das articulações                |
| Inchaço nas articulações                |
| Perda da função normal das articulações |

## 7.2. *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC)*

O WOMAC é formado por um conjunto de questões desenvolvidas para avaliar as condições dos doentes com osteoartrose. Este *score* mede 5 itens relacionados com a dor, 2 itens relacionados com a rigidez e 17 itens relacionados com a limitação funcional (Clement et al., 2018). Os itens são apresentados na tabela seguinte.

**Tabela 15** – Atividades presentes no questionário WOMAC. Adaptado de (Clement et al., 2018).

| <b>Dor</b>                      | <b>Rigidez</b>             | <b>Limitação funcional</b>  |                                  |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Durante a caminhada             | Depois de acordar de manhã | Subir escadas               | Calçar ou tirar as meias         |
| Ao subir escadas                | Ao final do dia            | Levantar da posição sentada | Levantar da cama                 |
| Na cama                         |                            | Estar de pé                 | Deitar na cama                   |
| Em repouso (sentado ou deitado) |                            | Curvar-se                   | Entrar e sair do banho           |
| Em pé                           |                            | Andar                       | Sentar                           |
|                                 |                            | Entrar ou sair de um carro  | Fazer tarefas domésticas pesadas |
|                                 |                            | Ir às compras               | Fazer tarefas domésticas leves   |

### 7.3. Terapêutica

A terapêutica da OA compreende uma série de medidas farmacológicas e não farmacológicas que têm com objetivo aliviar a dor, prevenir danos acrescidos articulares e melhorar a qualidade de vida.

#### Terapêutica não farmacológica

Segundo as *guidelines* do *American College of Rheumatology* (Kolasinski et al., 2020), é recomendado que os doentes com OA pratiquem exercício físico, como natação e hidroterapia, participem em programas de autoeficácia e autogestão, utilizem auxiliares de marcha quando necessário, façam fisioterapia e terapia ocupacional, entre outras terapias alternativas. Adicionalmente, é fundamental que os doentes tenham uma alimentação saudável e um controlo do seu peso, uma vez que a obesidade é um de fator risco.

#### Terapêutica Farmacológica

De acordo com as recomendações do *American College of Rheumatology* (Kolasinski et al., 2020), os principais fármacos utilizados na OA são: o paracetamol, os AINEs orais, os AINEs tópicos, os corticosteróides intra-articulares, o tramadol, a duloxetina, a glucosamina, a condroitina e a capsaicina tópica. Estes medicamentos têm o objetivo de aliviar os sintomas, reduzir o desgaste articular, controlar as exacerbações inflamatórias e, em alguns casos, a depressão e a ansiedade.

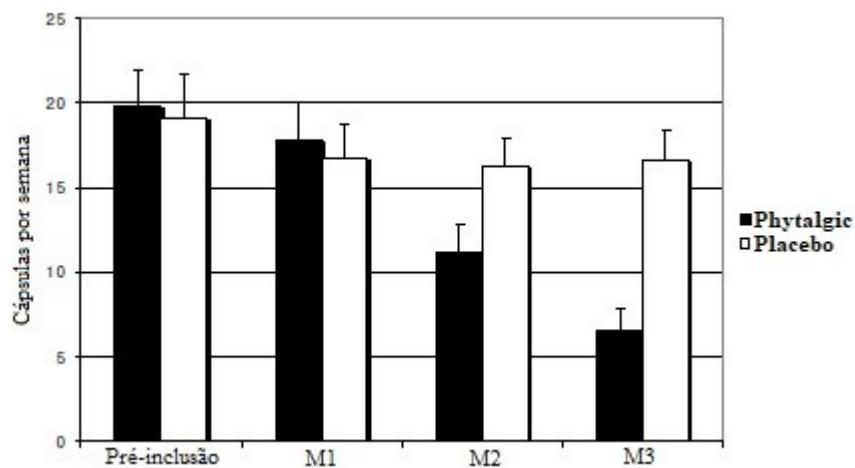
### 7.4. Influência dos AGω-3 na Osteoartrose

Em 2009, foram realizados dois estudos duplamente cegos controlados por placebo sobre a utilização de AGω-3 na OA. Um dos estudos, o (Gruenwald, Petzold, Busch, Petzold, & Graubaum, 2009), utilizou uma amostra de 117 doentes com OA e durou 26 semanas, enquanto que o outro, o (Jacquet et al., 2009), utilizou uma amostra de 81 doentes com OA e teve uma duração de 12 semanas. Ambos os estudos resultaram na diminuição do *score* WOMAC e na melhoria parcial da dor. Nestes estudos não foram reportados efeitos adversos da suplementação com AGω-3.

No estudo realizado por Gruenwald et al., 2009 os doentes sofriam de uma OA moderada a grave da articulação do quadril e do joelho e tomavam como terapêutica

habitual sulfato de glucosamina, 1,5 g por dia, sendo que não foi permitido a utilização de AINEs. A dose diária de AG $\omega$ -3 foi de 0,6 g. Os resultados clínicos do grupo que consumiu AG $\omega$ -3 foram: a diminuição da dor no *score* WOMAC e a diminuição da dor na articulação do quadril e na articulação do joelho.

No estudo realizado por Jacquet et al., 2009 os doentes faziam como terapêutica habitual AINEs e analgésicos. Adicionalmente, foi acrescentado a esta terapêutica um suplemento alimentar tomado diariamente, o Phytalgic®, com 1,37 g de AG $\omega$ -3, 0,012 g de vitamina C e 0,012 g de vitamina E. Os resultados clínicos do grupo que consumiu AG $\omega$ -3 foram: a diminuição da utilização de analgésicos e AINEs; a diminuição dos itens da dor no *score* WOMAC e uma melhoria dos itens relacionados com a limitação funcional e a rigidez das articulações. Estes resultados são apresentados na figura e na tabela seguinte.



**Figura 8** – Média da utilização de analgésicos por semana do grupo a tomar Phytalgic® e do grupo placebo. Adaptado de (Jacquet et al., 2009). Legenda: M1 – 1º mês; M2 – 2º mês; M3 – 3º mês; Pré-inclusão – Mês antes da inclusão.

**Tabela 16** – *Score* WOMAC após 3 meses de suplementação com Phytalgic®. Adaptado de (Jacquet et al., 2009).

|                     | Phytalgic®<br>(média) | Placebo<br>(média) |
|---------------------|-----------------------|--------------------|
| Dor                 | 86,5                  | 235,3              |
| Rigidez             | 41,4                  | 96,3               |
| Limitação Funcional | 301,6                 | 746,5              |
| Total               | 430,1                 | 1085,4             |

## **8. Espondilite Anquilosante**

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crónica afetando predominantemente as articulações sacroilíacas, as articulações periféricas e a coluna vertebral. A EA faz parte de um grupo heterogéneo de espondilartrites, sendo a doença mais comum desse grupo (Andreoli et al., 2019). Em algumas situações a EA pode evoluir progressivamente para ossificação e anquilose, havendo uma função das vértebras entre si. Como resultado, os doentes acabam por ter uma limitação da mobilidade e uma diminuição da flexibilidade da coluna vertebral.

### **8.1. Características**

A EA é caracterizada por uma hiperplasia sinovial, sendo produzidas várias citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , a IL-1 e IL-6, responsáveis por provocarem a destruição da articulação (Sieper & Poddubnyy, 2017). Para além de afetar as articulações, a EA também apresenta manifestações extra articulares como a inflamação no intestino, nos olhos e na pele (Garcia, 2019). As principais características e sintomas da EA são: rigidez matinal, dores intensas na região lombar e dorsal da coluna, uveíte e artrite periférica.

### **8.2. Terapêutica**

De acordo com as recomendações do *American College of Rheumatology* (Ward et al., 2019), os DMARDs convencionais, os DMARDs biológicos e os AINEs são as classes de fármacos utilizadas no tratamento da evolução e da sintomatologia da EA. A tabela seguinte apresenta os fármacos utilizados no tratamento da EA.

**Tabela 17** – Fármacos utilizados no tratamento da Espondilite Anquilosante. Adaptado de (Ward et al., 2019).

| DMARDs<br>convencionais | DMARDs<br>biológicos | AINEs |
|-------------------------|----------------------|-------|
| Tofacitinib             | Secukinumab          | Todos |
| Metotrexato             | Ixekizumab           |       |
| Sulfassalazina          | Adalimumab           |       |
|                         | Etanercept           |       |
|                         | Infliximab           |       |
|                         | Golimumab            |       |
|                         | Abatacept            |       |

### 8.3. Bath Ankylosing Disease Activity Index (BASDAI)

O BASDAI é um *score* que avalia a atividade da doença em doentes com EA. Este *score* é constituído por uma escala de 1 a 10, sendo que um valor igual a 1 significa “sem problemas” e um valor igual a 10 significa “com o pior problema”, que é utilizada para responder perguntas relacionadas com os sintomas da doença.

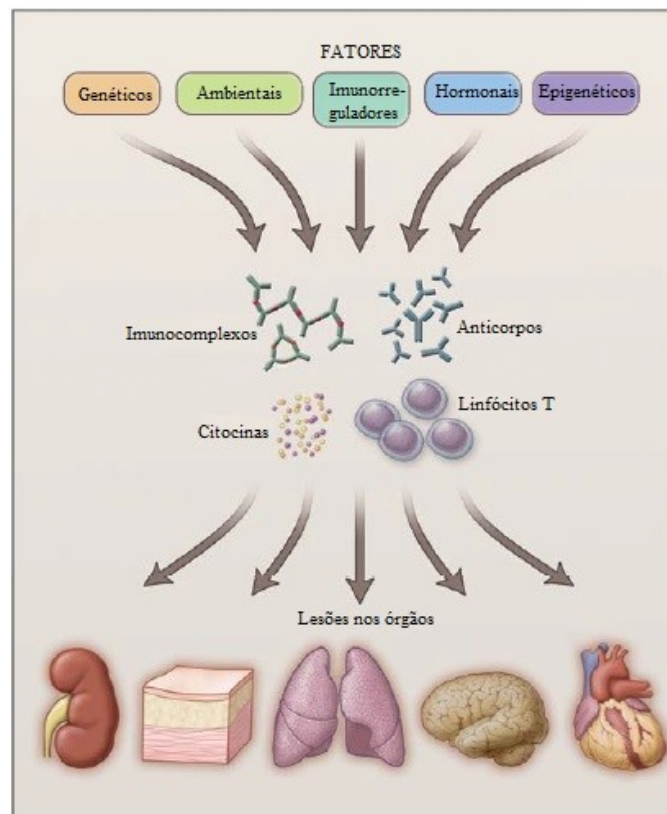
### 8.4. Influência dos AG $\omega$ -3 na Espondilite Anquilosante

Foi realizado um estudo na suécia, o (Sundström, Stålnacke, Hagfors, & Johansson, 2006), tendo como objetivo estudar o efeito da suplementação diária de AG $\omega$ -3 em doentes com EA. Os doentes foram divididos em dois grupos de 9 pessoas, um grupo recebeu uma dose diária de 1,95 g de AG $\omega$ -3 e o outro recebeu uma dose diária de 4,55 g de AG $\omega$ -3. No final do estudo, o grupo que consumiu a dose mais elevada apresentou uma diminuição significativa na atividade da doença de acordo com o *score* BASDAI. Durante a avaliação dos doentes sobre o efeito da suplementação com AG $\omega$ -3, o grupo que consumiu uma dose de AG $\omega$ -3 mais elevada declarou que os sintomas diminuíram, enquanto que o grupo que consumiu uma dose mais baixa de AG $\omega$ -3 apresentou um aumento significativo do VS.



## 9. Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune que afeta a maioria dos órgãos do corpo, sendo os principais alvos a pele, os rins, e as articulações. Esta doença apresenta uma maior prevalência nas mulheres, principalmente nas mulheres em idade fértil (Andreoli et al., 2019). O LES é caracterizado pela ocorrência de inflamação sistêmica e lesão tecidual devido à formação de autoanticorpos (Rhodes & Vyse, 2013). A figura seguinte apresenta a patogênese do LES.



**Figura 9** – Patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Adaptado de (Rhodes & Vyse, 2013).

Com representado na figura 9, fatores genéticos, ambientais, hormonais, epigenéticos e imunorreguladores atuam sequencialmente ou simultaneamente no sistema imunitário. A ação de fatores patogénicos resulta na formação de autoanticorpos, linfócitos T, imunocomplexos e citocinas inflamatórias que podem originar ou aumentar a inflamação e os danos em diversos órgãos de doentes com LES (Rhodes & Vyse, 2013).

### **9.1. Características**

Segundo Rhodes & Vyse, 2013, as principais características e sintomas apresentados pelos doentes com LES são:

- Artrite;
- Dores nas articulações;
- Fadiga;
- Fotossensibilidades;
- Erupção cutânea;
- Úlceras na boca;
- Serosite

### **9.2. Terapêutica**

De acordo com as recomendações da *European League Against Rheumatism* (Fanouriakis et al., 2019), os fármacos utilizados no tratamento do LES são: a hidroxicloroquina, o metotrexato, a azatioprina, o micofenolato de mofetil, os inibidores de calcineurina, a ciclofosfamida, o belimumab, o rituximab e corticosteróides orais, intramusculares ou intravenosos.

### **9.3. Influência dos AG $\omega$ -3 no Lúpus Eritematoso Sistémico**

Como o objetivo de avaliar influência da suplementação de AG $\omega$ -3 na atividade da doença e na função endotelial dos doentes com LES, foram realizados dois estudos controlados por placebo, o estudo efetuado por Arriens, Hynan, Lerman, Karp, & Mohan, 2015 e o estudo de Wright et al., 2008. Estes estudos incluíram diversos *scores* como o *British Isles Lupus Activity Group* (BILAG) e o *Systemic Lupus Activity Measure — Revised* (SLAM-R), que avaliam atividade geral da doença, e o questionário RAND-36 que avalia a qualidade de vida. O RAND-36 é formado por 36 itens que consideram diversos parâmetros, tais como o desempenho físico, fadiga, dor e limitações devido a problemas emocionais e sociais (Hays & Morales, 2001). Em ambos os estudos os doentes continuaram com a sua medicação habitual de imunossuppressores.

No estudo realizado por Arriens et al., 2015, 50 doentes com LES receberam uma dose diária de 2,25 g de EPA e 2,25 g de DHA durante 6 meses. A avaliação global do médico e o *score* no questionário RAND-36 melhoraram significativamente no grupo que consumiu AG $\omega$ -3, bem como o valor do VS, que foi utilizado como marcador de inflamação sistémica. Adicionalmente, houve uma diminuição dos níveis séricos de IL-12 nesse grupo.

O segundo estudo incluiu 60 doentes com LES, em que receberam uma dose diária de 1,8 g de EPA e 1,2 g de DHA durante 25 semanas. O grupo de doentes que consumiu os AG $\omega$ -3 apresentou melhorias significativas na atividade da doença nas primeiras 12 semanas, nomeadamente nos *scores* SLAM-R e BILAG (Wright et al., 2008).



## 10. Conclusão

Por meio de um mecanismo de competição pelas enzimas COXs e LOXs com o AA a fim de sintetizar eicosanóides anti-inflamatórios ou pela síntese direta de resolvinas, protectinas e maresinas, os AG $\omega$ -3, nomeadamente o EPA e o DHA, produzem um efeito anti-inflamatório no organismo, podendo desempenhar um efeito benéfico nas doenças reumáticas de origem inflamatória.

Na maioria dos microrganismos e plantas, os AG $\omega$ -3 são sintetizados através da metabolização do ácido oleico por intermédio de várias enzimas dessaturases. Contudo, devido à ausência da enzima delta-15 dessaturase, o ser humano não consegue sintetizá-los. Por essa razão, estes ácidos gordos devem ser obtidos através de uma dieta rica em peixes gordos ou através de suplementos de cápsulas de óleos de peixe.

Ao longo dos últimos anos foram realizados diversos estudos sobre os efeitos dos AG $\omega$ -3 nas doenças reumáticas, principalmente na artrite reumatóide. Muitos estudos demonstraram que a suplementação rica em AG $\omega$ -3 é segura e eficaz como terapêutica adjuvante da artrite reumatóide, provocando uma diminuição dos principais sintomas da doença, como a dor, a inflamação nas articulações e a rigidez matinal e, consequentemente, uma redução da utilização de fármacos anti-inflamatórios como os AINEs. Dessa forma, houve uma redução dos efeitos adversos destes fármacos. Adicionalmente, foram demonstrados efeitos positivos da suplementação de AG $\omega$ -3 na OA, na AIJ, no LES e na EA, sendo os mais comuns a redução de marcadores inflamatórios e a diminuição da atividade da doença. Contudo, devido ao número limitado de estudos, estes efeitos são pouco significativos.

Nos estudos apresentados não foram reportadas interações medicamentosas ou efeitos adversos relevantes entre os AG $\omega$ -3 e a terapêutica habitual das diversas doenças reumáticas mencionadas. Na sua maioria, a dose diária de AG $\omega$ -3 recomendada, a fim de produzir um efeito anti-inflamatório, foi de 3 g.

Em virtude dos factos mencionados, por produzirem um efeito anti-inflamatório no organismo, os AG $\omega$ -3 são recomendados como terapêutica adjuvante na AR e podem ser utilizados para diminuir a atividade da doença de diversas patologias reumáticas, nomeadamente a OA, o LES, a AIJ e a EA.



## 11. Bibliografia

- Akbar, U., Yang, M., Kurian, D., & Mohan, C. (2017). Omega-3 fatty acids in rheumatic diseases a critical review. *Journal of Clinical Rheumatology*, 23(6), 330–339. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000563>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Andreoli, L., García-Fernández, A., Gerardi, M. C., & Tincani, A. (2019). The course of rheumatic diseases during pregnancy. *Israel Medical Association Journal*, 21(7), 464–470.
- Arita, M., Ohira, T., Sun, Y.-P., Elangovan, S., Chiang, N., & Serhan, C. N. (2007). Resolvin E1 Selectively Interacts with Leukotriene B 4 Receptor BLT1 and ChemR23 to Regulate Inflammation . *The Journal of Immunology*, 178(6), 3912–3917. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3912>
- Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., ... Hunder, G. G. (1988). The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 31(3), 315–324.
- Arriens, C., Hynan, L. S., Lerman, R. H., Karp, D. R., & Mohan, C. (2015). Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrition Journal*, 14(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0068-2>
- Asif, M. (2011). Health effects of omega-3,6,9 fatty acids: Perilla frutescens is a good example of plant oils. *Oriental Pharmacy & Experimental Medicine*, 11(1), 51–59. <https://doi.org/10.1007/s13596-011-0002-x>
- Atkins, G. J., Kostakis, P., Pan, B., Farrugia, A., Gronthos, S., Evdokiou, A., ... Zannettino, A. C. (2003). RANKL Expression Is Related to the Differentiation State of Human Osteoblasts. *American Society for Bone and Mineral Research*, 18(6),

1088–1097.

- Bagga, D., Wang, L., Farias-Eisner, R., Glaspy, J. A., & Reddy, S. T. (2003). Differential effects of prostaglandin derived from  $\omega$ -6 and  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(4), 1751–1756. <https://doi.org/10.1073/pnas.0334211100>
- Bahadori, B., Uitz, E., Thonhofer, R., Trummer, M., Pestemer-Lach, I., McCarty, M., & Krejs, G. J. (2010).  $\Omega$ -3 Fatty Acids Infusions As Adjuvant Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(2), 151–155. <https://doi.org/10.1177/0148607109342130>
- Branco, J. C., Rodrigues, A. M., Gouveia, N., Eusébio, M., Ramiro, S., Machado, P. M., ... Canhão, H. (2016). Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: Results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open*, 2(1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000166>
- Brenna, J. T., & Diau, G.-Y. (2007). The Influence of Dietary Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid on Central Nervous System Polyunsaturated Fatty Acid Composition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*.
- Burdge, G. C., & Calder, P. C. (2006). Dietary  $\alpha$ -linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. *Nutrition Research Reviews*, 19(1), 26–52. <https://doi.org/10.1079/nrr2005113>
- Calasan, M. B., De vries, L. D., Vastert, S. J., Heijstek, M. W., & Wulffraat, N. M. (2014). Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: Responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*, 53(2), 307–312. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket310>
- Calder, P. C. (2001). Polyunsaturated fatty acids and immunity. *Lipids*. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(07\)78704-3](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(07)78704-3)
- Calder, P. C. (2002). Dietary modification of inflammation with lipids. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61(3), 345–358. <https://doi.org/10.1079/pns200216>



- Calder, P. C. (2008). Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Molecular Nutrition and Food Research*, 52(8), 885–897. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700289>
- Calder, P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 469–484. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.010>
- Calder, P. C., & Yaqoob, P. (2007). Lipid rafts - Composition, characterization, and controversies. *Journal of Nutrition*, 137(3), 545–547. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.545>
- Calder, P. C., & Yaqoob, P. (2009). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and human health outcomes. *Biofactors*.
- Campbell, E. L., Louis, N. A., Tomassetti, S. E., Canny, G. O., Arita, M., Serhan, C. N., & Colgan, S. P. (2007). Resolvin E1 promotes mucosal surface clearance of neutrophils: a new paradigm for inflammatory resolution. *The FASEB Journal*, 21(12), 3162–3170. <https://doi.org/10.1096/fj.07-8473com>
- Chandrupatla, D. M. S. H., Molthoff, C. F. M., Lammertsma, A. A., van der Laken, C. J., & Jansen, G. (2019). The folate receptor  $\beta$  as a macrophage-mediated imaging and therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Drug Delivery and Translational Research*, 9(1), 366–378. <https://doi.org/10.1007/s13346-018-0589-2>
- Chawla, A., Repa, J. J., Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2001). Nuclear Receptors and Lipid Physiology. *Science*, 294(5548), 1866–1870.
- Chen, W., Liu, D., Li, Q. Z., & Zhu, H. (2019). The function of ncRNAs in rheumatic diseases. *Epigenomics*, 11(7), 821–833. <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0135>
- Cisternas, M. G., Murphy, L., Sacks, J. J., Solomon, D. H., Pasta, D. J., & Helmick, C. G. (2016). Alternative Methods for Defining Osteoarthritis and the Impact on Estimating Prevalence in a US Population-Based Survey. *Arthritis Care and Research*, 68(5), 574–580. <https://doi.org/10.1002/acr.22721>
- Clement, N. D., Bardgett, M., Weir, D., Holland, J., Gerrand, C., & Deehan, D. J. (2018).

- What is the minimum clinically important difference for the womac index after TKA? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 476(10), 2005–2014. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000444>
- Cronstein, B. N., & Sitkovsky, M. (2017). Adenosine and Adenosine Receptors in the Pathogenesis and Treatment of Rheumatic Diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 176(13), 41–51. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.178>.
- Dahan, S., Segal, Y., & Shoenfeld, Y. (2017). Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: A recipe for therapy? *Nature Reviews Rheumatology*, 13(6), 348–358. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.42>
- Das, U. N. (2006). Biological significance of essential fatty acids. *Journal of Association of Physicians of India*, 54(APR.), 309–319.
- Davidson, J., Rotondo, D., Rizzo, M. T., & Leaver, H. A. (2012). Therapeutic implications of disorders of cell death signalling: Membranes, micro-environment, and eicosanoid and docosanoid metabolism. *British Journal of Pharmacology*, 166(4), 1193–1210. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01900.x>
- Diehl, A. M., Lade, R. I., & Hamilton, T. R. (2003). Epidemiology of rheumatic fever. *The American Journal of Cardiology*, 1(4), 423–435. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(58\)90112-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(58)90112-7)
- Dona, M., Fredman, G., Schwab, J. M., Chiang, N., Arita, M., Goodarzi, A., ... Serhan, C. N. (2008). Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood*, 112(3), 848–855. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-122598>
- Elder, D. J. E., Halton, D. E., Playle, L. C., & Paraskeva, C. (2002). The MEK/ERK pathway mediates COX-2-selective NSAID-induced apoptosis and induced COX-2 protein expression in colorectal carcinoma cells. *International Journal of Cancer*, 99(3), 323–327. <https://doi.org/10.1002/ijc.10330>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., ... Boumpas, D. T. (2019). 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(6), 736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>

- Fazzalari, N. L., Kuliwaba, J. S., Atkins, G. J., Forwood, M. R., & Findlay, D. M. (2001). The ratio of messenger RNA levels of receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand to osteoprotegerin correlates with bone remodeling indices in normal human cancellous bone but not in osteoarthritis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(6), 1015–1027. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.6.1015>
- Felts, W., & Yelin, E. (1989). The economic impact of the rheumatic diseases in the United States. *J Rheumatol*, 16, 867–884.
- Ferreira, S. P., Soares, L. de S., & Costa, J. A. V. (2013). Revisão: microalgas: uma fonte alternativa na obtenção de ácidos gordos essenciais Review: microalgae: an alternative source to obtain essential fatty acids. *Revista de Ciências Agrárias*, 36(3), 275–287.
- Fetterman, J. W., & Zdanowicz, M. M. (2009). Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(13), 1169–1179. <https://doi.org/10.2146/ajhp080411>
- Frommer, K. W., Schäffler, A., Rehart, S., Lehr, A., Müller-Ladner, U., & Neumann, E. (2015). Free fatty acids: Potential proinflammatory mediators in rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(1), 303–310. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203755>
- Gan, R. W., Demoruelle, M. K., Deane, K. D., Weisman, M. H., Jane, H., Fingerlin, E., ... Norris, J. M. (2017). Omega-3 fatty acids are associated with a low prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 76(1), 147–152. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209154>.Omega-3
- Garcia, S. (2019). Role of semaphorins in immunopathologies and rheumatic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms20020374>
- Gasparyan, A. Y., Ayvazyan, L., Mukanova, U., Yessirkepov, M., & Kitas, G. D. (2019). The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of Laboratory Medicine*, 39(4), 345–357. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.4.345>

- Gesto, D. (2014). Ácidos Gordos. *Revista de Ciência Elementar*, 2(4), 2–3. <https://doi.org/10.24927/rce2014.278>
- Gheita, T., Kamel, S., Helmy, N., El-Laithy, N., & Monir, A. (2012). Omega-3 fatty acids in juvenile idiopathic arthritis: Effect on cytokines (IL-1 and TNF- $\alpha$ ), disease activity and response criteria. *Clinical Rheumatology*, 31(2), 363–366. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1848-5>
- Gil, Á. (2002). Dossier: Polyunsaturated fatty acids in biology and diseases Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56, 388–396. Retrieved from [www.elsevier.com/locate/biopha](http://www.elsevier.com/locate/biopha)
- Gill, I., & Valivety, R. (1997). Polyunsaturated fatty acids, part 1: Occurrence, biological activities and applications. *Trends in Biotechnology*, 15(10), 401–409. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(97\)01076-7](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(97)01076-7)
- Gruenwald, J., Petzold, E., Busch, R., Petzold, H. P., & Graubaum, H. J. (2009). Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. *Advances in Therapy*, 26(9), 858–871. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0060-3>
- Gutiérrez-Suárez, R., Pistorio, A., Cespedes Cruz, A., Norambuena, X., Flato, B., Rumba, I., ... Ruperto, N. (2007). Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology*, 46(2), 314–320. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel218>
- Hays, R. D., & Morales, L. S. (2001). The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Annals of Medicine*, 33(5), 350–357. <https://doi.org/10.3109/07853890109002089>
- Hong, S., Gronert, K., Devchand, P. R., Moussignac, R. L., & Serhan, C. N. (2003). Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells: Autacoids in anti-inflammation. *Journal of Biological Chemistry*, 278(17), 14677–14687. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300218200>
- Hunter, D., & Felson, D. T. (2006). Osteoarthritis. *British Medical Journal*, 332, 639–642. <https://doi.org/10.1002/zamm.19540340603>

- Jacquet, A., Girodet, P. O., Pariente, A., Forest, K., Mallet, L., & Moore, N. (2009). Phytalgic®, a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Research and Therapy*, 11(6), 1–9. <https://doi.org/10.1186/ar2891>
- James, M. J., & Cleland, L. G. (1997). Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 27(2), 85–97. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(97\)80009-1](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(97)80009-1)
- Joffe, I., & Epstein, S. (1991). Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: Pathogenesis and management. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 20(4), 256–272. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(91\)90021-Q](https://doi.org/10.1016/0049-0172(91)90021-Q)
- Kassebaum, N. J., Arora, M., Barber, R. M., Brown, J., Carter, A., Casey, D. C., ... Zuhlke, L. J. (2016). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1603–1658. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31460-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31460-X)
- Kohli, P., & Levy, B. D. (2009). Resolvins and protectins: Mediating solutions to inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 158(4), 960–971. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00290.x>
- Kolasinski, S. L., Neogi, T., Hochberg, M. C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., ... Reston, J. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care and Research*, 72(2), 149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
- Kong, Y., Yoshida, H., Sarosi, I., Tan, H., Timms, E., Capparelli, C., ... Penninger, J. M. (1999). OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *NATURE*, 397, 315–323.
- Kota, B. P., Huang, T. H. W., & Roufogalis, B. D. (2005). An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacological Research*, 51(2), 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.07.012>
- Kotake, S., Sato, K., Kim, K. J., Takahashi, N., Udagawa, N., Nakamura, I., ...

- Kashiwazaki, S. (1996). Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11(1), 88–95. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110113>
- Kremer, J. M., Lawrence, D. A., Jubiz, W., Digiacomio, R., Rynes, R., Bartholomew, L. E., & Sherman, M. (1990). Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with Rheumatoid Arthritis clinical and immunologic effects. *Arthritis & Rheumatism*, 33(6), 810–820. <https://doi.org/10.1002/art.1780330607>
- Kremer, J. M., Michalek, A. V., Lininger, L., Huyck, C., Bigauoette, J., Timchalk, M. A., ... Bartholomew, L. E. (1985). Effects of Manipulation of Dietary Fatty Acids on Clinical Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, 325(8422), 184–187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92024-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92024-0)
- Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., & Appel, L. J. (2002). Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 106(21), 2747–2757. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000038493.65177.94>
- Lacey, D. L., Timms, E., Tan, H. L., Kelley, M. J., Dunstan, C. R., Burgess, T., ... Boyle, W. J. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 93(2), 165–176. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81569-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81569-X)
- Lau, C. S., Morley, K. D., & Belch, J. J. F. (1993). Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis-a double-blind placebo controlled study. *Rheumatology*, 32(11), 982–989. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/32.11.982>
- Lee, J. M., Lee, H., Kang, S. B., & Park, W. J. (2016). Fatty acid desaturases, polyunsaturated fatty acid regulation, and biotechnological advances. *Nutrients*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu8010023>
- Lee, Y. H., Bae, S. C., & Song, G. G. (2012). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis. *Archives of Medical Research*, 43(5), 356–362. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.06.011>

- Levy, B. D., Kohli, P., Gotlinger, K., Haworth, O., Hong, S., Kazani, S., ... Serhan, C. N. (2007). Protectin D1 Is Generated in Asthma and Dampens Airway Inflammation and Hyperresponsiveness. *J Immunol.*
- Lo, C. J., Chiu, K. C., Fu, M., Lo, R., & Helton, S. (1999). Fish oil decreases macrophage tumor necrosis factor gene transcription by altering the NFκB activity. *Journal of Surgical Research*, 82(2), 216–221. <https://doi.org/10.1006/jsre.1998.5524>
- Lorente-Cebrián, S., Costa, A. G. V., Navas-Carretero, S., Zabala, M., Laiglesia, L. M., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2015). An update on the role of omega-3 fatty acids on inflammatory and degenerative diseases. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 71(2), 341–349. <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0395-y>
- Lucas, R., & Monjardino, M. T. (2010). O Estado da Reumatologia em Portugal. *ONDOR - Observatório Nacional Das Doenças Reumáticas*, 139. Retrieved from [http://pns.dgs.log.pt/files/2010/05/ONDOR\\_Estado\\_Reumatologia\\_Portugal-1.pdf](http://pns.dgs.log.pt/files/2010/05/ONDOR_Estado_Reumatologia_Portugal-1.pdf)
- Marcucci, E., Bartoloni, E., Alunno, A., Leone, M. C., Cafaro, G., Luccioli, F., ... Gerli, R. (2018). Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, 70(4), 212–224.
- Mason, T., Reed, A. M., Nelson, A. M., Thomas, K. B., Patton, A., Hoffman, A. D., ... O’Fallon, W. M. (2002). Frequency of abnormal hand and wrist radiographs at time of diagnosis of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 29(10), 2214–2218.
- Massey, K. A., & Nicolaou, A. (2011). Lipidomics of polyunsaturated-fatty-acid-derived oxygenated metabolites. *Biochemical Society Transactions*, 39(5), 1240–1246. <https://doi.org/10.1042/BST0391240>
- Murphy, L. B., Helmick, C. G., Schwartz, T. a, Renner, J. B., Koch, G. G., Dragomir, A. D., ... Jordan, J. M. (2011). One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime. *Osteoarthritis Cartilage*, 18(11), 1372–1379. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.005>
- Nelson, J. L., Hughes, K. A., Smith, A. G., Nisperos, B. B., Branchaud, A. M., & Hansen, J. A. (1993). Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy. Induced amelioration of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*,

329(7), 466–471.

- Norling, L. V., & Perretti, M. (2013). The role of omega-3 derived resolvins in arthritis. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(3), 476–481. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.02.003>
- Park, Y., Lee, A. R., Shim, S. C., Lee, J. H., Choe, J. Y., Ahn, H., ... Bae, S. C. (2013). Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: A 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(7), 1367–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.11.004>
- Pascual, V., Allantaz, F., Arce, E., Punaro, M., & Banchereau, J. (2005). Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *Journal of Experimental Medicine*, 201(9), 1479–1486. <https://doi.org/10.1084/jem.20050473>
- Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., & He, X. (2001). International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis : Second Revision , Edmonton , 2001. *The Journal of Rheumatology*, 31(2), 390–392.
- Pinheiro, J. (2015). Terapêutica Nutricional na Artrite Reumatóide. *Acta Portuguesa de Nutrição*, 03(5), 26–30. <https://doi.org/10.21011/apn.2015.0305>
- Proudman, S. M., James, M. J., Spargo, L. D., Metcalf, R. G., Sullivan, T. R., Rischmueller, M., ... Cleland, L. G. (2015). Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: A randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(1), 89–95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204145>
- Qin, J., Barbour, K. E., Murphy, L. B., Nelson, A. E., Schwartz, T. A., Helmick, C. G., ... Jordan, J. M. (2018). Lifetime Risk of Symptomatic Hand Osteoarthritis: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheumatol*, 69(6), 1204–1212. <https://doi.org/10.1002/art.40097.Lifetime>
- Queiroz, M. V. de. (2006). *Doenças Reumáticas: manual de Auto-ajuda para adultos* (DGS, ed.).



- Rajaei, E., Mowla, K., Ghorbani, A., Bahadoram, S., Bahadoram, M., & Dargahi-Malamir, M. (2015). The Effect of Omega-3 Fatty Acids in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving DMARDs Therapy: Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Global Journal of Health Science*, 8(7), 18–25. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n7p18>
- Reynard, L. N., & Loughlin, J. (2012). Genetics and epigenetics of osteoarthritis. *Maturitas*, 71(3), 200–204. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.001>
- Rhodes, B., & Vyse, T. J. (2013). Systemic Lupus Erythematosus. *Genomic and Personalized Medicine*, 2, 970–982. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382227-7.00080-X>
- Ringold, S., Angeles-Han, S. T., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C. A., Becker, M. L., ... Reston, J. (2019). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care and Research*, 71(6), 717–734. <https://doi.org/10.1002/acr.23870>
- Robinson, J. G., & Stone, N. J. (2006). Antiatherosclerotic and Antithrombotic Effects of Omega-3 Fatty Acids. *The American Journal of Cardiology*, 98(4), 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.026>
- Schwab, J. M., Chiang, N., Arita, M., & Serhan, C. N. (2007). Resolvin E1 and Protectin D1 Activate Inflammation-Resolution Programs. *Nature*.
- Serhan, C. N., Clish, C. B., Brannon, J., Colgan, S. P., Chiang, N., & Gronert, K. (2000). Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *Journal of Experimental Medicine*, 192(8), 1197–1204. <https://doi.org/10.1084/jem.192.8.1197>
- Serhan, C. N., Hong, S., Gronert, K., Colgan, S. P., Devchand, P. R., Mirick, G., & Moussignac, R. L. (2002). Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *Journal of Experimental Medicine*, 196(8), 1025–1037. <https://doi.org/10.1084/jem.20020760>

- Sieper, J., & Poddubnyy, D. (2017). Axial spondyloarthritis. *The Lancet*, 390(10089), 73–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31591-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31591-4)
- Simopoulos, A. P. (1991). Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54(3), 438–463. <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.3.438>
- Simopoulos, A. P. (2003a). Essential fatty acids in health and chronic diseases. *Forum of Nutrition*, 56(March), 67–70. [https://doi.org/10.1016/0963-9969\(93\)90056-O](https://doi.org/10.1016/0963-9969(93)90056-O)
- Simopoulos, A. P. (2003b). Importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids: evolutionary aspects. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 92, 1–22. <https://doi.org/10.1159/000073788>
- Simopoulos, Artemis P. (2002). Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(6), 495–505. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719248>
- Simopoulos, Artemis P. (2010). Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: Their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Experimental Biology and Medicine*, 235(7), 785–795. <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.009298>
- Singer, P. (2011). [Omega-3 fatty acids as an option in the treatment of NAFLD]. *MMW Fortschritte Der Medizin*, 153 Suppl(1), 90–94. <https://doi.org/10.1007/bf03372158>
- Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., ... McAlindon, T. (2016). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 68(1), 1–25. <https://doi.org/10.1002/acr.22783>
- Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K., Dougados, M., ... Van Der Heijde, D. (2017). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 960–977. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>

- Spector, T. D., Roman, E., & Silman, A. J. (1990). The pill, parity, and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 33(6), 782–789. <https://doi.org/10.1002/art.1780330604>
- Stamp, L. K., Khalilova, I., Tarr, J. M., Senthilmohan, R., Turner, R., Haigh, R. C., ... Kettle, A. J. (2012). Myeloperoxidase and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 51(10), 1796–1803. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes193>
- Sundström, B., Stålnacke, K., Hagfors, L., & Johansson, G. (2006). Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 35(5), 359–362. <https://doi.org/10.1080/03009740600844357>
- Tilley, S. L., Coffman, T. M., & Koller, B. H. (2001). Mixed messages: Modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *Journal of Clinical Investigation*, 108(1), 15–23. <https://doi.org/10.1172/JCI200113416>
- Tjonahen, E., Oh, S. F., Siegelman, J., Elangovan, S., Percarpio, K. B., Hong, S., ... Serhan, C. N. (2006). Resolvin E2: Identification and Anti-Inflammatory Actions: Pivotal Role of Human 5-Lipoxygenase in Resolvin E Series Biosynthesis. *Chemistry and Biology*, 13(11), 1193–1202. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2006.09.011>
- Ursin, K., Lydersen, S., Skomsvoll, J. F., & Wallenius, M. (2018). Disease activity of juvenile idiopathic arthritis during and after pregnancy: A prospective multicenter study. *Journal of Rheumatology*, 45(2), 257–265. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161410>
- Vasiljevic, D., Veselinovic, M., Jovanovic, M., Jeremic, N., Arsic, A., Vucic, V., ... Jakovljevic, V. (2016). Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 35(8), 1909–1915. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3168-2>
- Veselinovic, M., Barudzic, N., Vuletic, M., Zivkovic, V., Tomic-Lucic, A., Djuric, D., & Jakovljevic, V. (2014). Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: Relationship to diseases activity. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 391(1–2), 225–232. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2006-6>

- Wall, R., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2010). Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutrition Reviews*, 68(5), 280–289. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x>
- Walsh, N. C., Crotti, T. N., Goldring, S. R., & Gravallesse, E. M. (2005). Rheumatic diseases: The effects of inflammation on bone. *Immunological Reviews*, 208, 228–251. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00338.x>
- Ward, M. M., Deodhar, A., Gensler, L. S., Dubreuil, M., Yu, D., Khan, M. A., ... Caplan, L. (2019). 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology*, 71(10), 1599–1613. <https://doi.org/10.1002/art.41042>
- Wen, Z. Y., & Chen, F. (2003). Heterotrophic production of eicosapentaenoic acid by microalgae. *Biotechnology Advances*, 21(4), 273–294. [https://doi.org/10.1016/S0734-9750\(03\)00051-X](https://doi.org/10.1016/S0734-9750(03)00051-X)
- Wright, S., O'Prey, F. M., McHenry, M. T., Leahey, W. J., Devine, A. B., Duffy, E. M., ... McVeigh, G. E. (2008). A randomised interventional trial of  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(6), 841–848. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.077156>
- Yaqoob, P. (2009). Understanding Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Postgraduate Medicine*, 121(6), 148–157.
- Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Yamaguchi, K., Kinosaki, M., Mochizuki, S. I., ... Suda, T. (1998). Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(7), 3597–3602. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3597>
- Yates, C. M., Calder, P. C., & Ed Rainger, G. (2014). Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacology and Therapeutics*, 141(3), 272–282. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.010>

- Yelin, E., & Callahan, L. F. (1995). The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis & Rheumatism*, 38(10), 1351–1362.
- Zhao, Y., Joshi-Barve, S., Barve, S., & Chen, L. H. (2004). Eicosapentaenoic Acid Prevents LPS-Induced TNF- $\alpha$  Expression by Preventing NF- $\kappa$ B Activation. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(1), 71–78.  
<https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719345>